

352625

352625



PATENTE DE INVENCIÓN

Ref: Case 369.

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la preparación de una
cefalosporina 3,7-disustituida.

Solicitante FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD., entidad japonesa,
residente en 3, Doshomachi 4-chome, Higashiku, Osaka,
Japón.

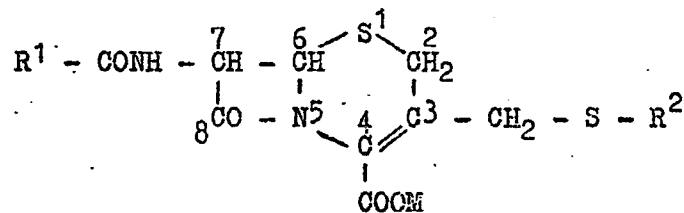
Este invento se refiere a un procedimiento para preparar cefalosporinas 3,7-disustituidas. De una forma más particular, se refiere a un procedimiento para preparar ácidos 7-(sustituido)acilamino-3-(sustituido)metilcef-3-em-4-carboxílicos y sales de los mis-



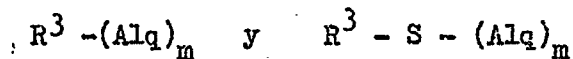
mos farmacéuticamente aceptables.

5. Las cefalosporinas 3,7-disustituidas del invento exhiben actividad antibacterial de amplio espectro y son útiles como agentes terapéuticos en el tratamiento de enfermedades infecciosas causadas por bacterias gram-negativas y gram-positivas. Para tales fines, se pueden administrar por vía parenteral o por vía oral.

Las cefalosporinas 3,7-disustituidas del invento pueden representarse por la fórmula:



10. en la que R^1 es un miembro elegido del grupo consistente en



15. en la que R^3 es tienilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, piridilo ó benzotriazolilo, m es 1 ó 2, Alq es alquileo, R^2 es triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo ó benzoxazolilo y n es un catión farmacéuticamente aceptable.

Un anillo heterocíclico, tal como el definido anteriormente por los símbolos R^2 y R^3 , puede llevar, en posiciones deseadas de dicho anillo, uno o más sustituyentes, tales como halógeno, amino, nitro, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, furilo, tienilo, oxazolilo y similares.



352625³ -

El término "halógeno" puede comprender cloro, bromo y similares.

5. El término "alquilo" y la parte alquilo del término "alcoxi", pueden comprender un residuo hidrocarburo monovalente cíclico, ramificado o recto, saturado, que tenga de uno a seis átomos de carbono, y el radical alquilo como anteriormente se ha representado puede incluir especificantes metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, ter-butilo, ciclohexilo y similares.

10. El término "arilo" y la parte arilo del término "aralquilo" puede comprender un anillo aromático monovalente, tal como fenilo, naftilo y similares que puedan llevar en una posición deseada un sustituyente halógeno.

15. El término "alquilenos" y la parte alquilenos del término "aralquilo" pueden comprender un residuo hidrocarburo divalente saturado o ramificado que tenga de uno a cuatro átomos, tal como, específicamente, metileno, etileno, propileno, metilmetileno, metiletileno, 1-metilpropileno, 2-metilpropileno y similares.

20. El término "un catión farmacéuticamente aceptable" puede incluir un catión metálico alcalino, tal como un catión de sodio o potasio.

25. Los materiales de partida de ácido 7-(sustituido)acilaminocefalosporánico de esta invención, pueden prepararse por reacción de ácido 7-aminocefalosporánico o sales de metal alcalino del mismo, con ácidos heterocíclicos alifáticos adecuados, de fórmula: $R^1 - COOH$ en la que R^1 es como antes, o derivados reactivos de los mismos. Los materiales de partida de esta invención pueden prepararse por métodos conocidos para los expertos en la técnica.

30.



Las cefalosporinas 3,7-disustituidas de esta invención pueden prepararse tratando los ácidos 7-(sustituido)-acilamino-cefalosporánicos, o sales de los mismos, con tioles de fórmula: $R^2 - SH$ en la que R^2 es como antes, o sales de metal alcalino de los mismos.

5.

La reacción para preparar las cefalosporinas 3,7-disustituidas de esta invención, puede realizarse en presencia de un disolvente inerte, tal como acetona, dioxano, metanol, etanol, tetrahidrofurano y similares o una mezcla de dichos disolventes o una solución acuosa de tales disolventes, ó agua o tampones, v.g., tampones de borato, fosfato y otros adecuados o cualquier otro diluyente idóneo.

10.

Debe comprenderse que los materiales de partida de ácido 7-(sustituido)acilaminocefalosporánico de esta invención pueden usarse con preferencia en forma de una sal, tal como una sal de metal alcalino y una sal de amina. Cuando los ácidos 7-(sustituido)acilaminocefalosporánicos se presentan como ácidos libres, es deseable llevar a cabo la reacción en presencia de tampones, como antes se ha mencionado, o de bases, tales como bicarbonatos de metal alcalino, por ejemplo, bicarbonato sódico y aminas, por ejemplo, trietilamina.

15.

20.

También debe comprenderse que, puesto que se prefiere el uso de sales metálicas de tioles, los tioles libres empleados pueden convenientemente convertirse a las correspondientes sales, mediante la reacción con bicarbonatos de metal alcalino, por ejemplo, bicarbonato sódico y similares, carbonatos de metal alcalino, por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico y similares, o hidróxidos de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico y si

25.

30.

352625 - 5 -



milares. Cuando las sales metálicas de tioles son reactantes capaces de modificar los ácidos empleados, la reacción puede también realizarse con preferencia en presencia de bases, tales como bicarbonatos de metal alcalino, aminas y similares.

- 5.
- La reacción de esta invención puede llevarse a cabo a una temperatura elevada, preferentemente a 50-70°C aproximadamente, bajo condiciones débilmente ácidas, y, cuando los reactantes sean relativamente inertes, es deseable facilitar la reacción bajo presión y/o en la atmósfera de un gas inerte, tal como un gas de nitrógeno. Cuando los compuestos empleados son indebidamente susceptibles de descomponerse durante la reacción, con preferencia se emplearán mejor condiciones de reacción suaves y/o condiciones anhidras hasta que se complete la reacción, Generalmente, la elección de la temperatura de reacción y del período durante el cual se conduce la reacción, dependen de la reactividad de los ácidos de acilación y de los materiales de partida acilados.
- 10.
- 15.

- 20.
- Después de haberse completado la reacción, los compuestos deseados de esta invención se recuperan de las mezclas de reacción mediante métodos tradicionales, tales como evaporación de disolventes o adición de agua o extracción con una mezcla de agua y disolventes inmiscibles en agua. Los productos obtenidos por filtración, centrifugación y similares se pueden purificar preferiblemente mediante el empleo de procedimientos de purificación tradicionales como, por ejemplo, recristalización, distribución en corriente paralela, cromatografía, cromatografía de capa delgada, trituración y similares.
- 25.

- 30.
- Quando se espera que los productos así obtenidos exhi



ban una elevada actividad farmacológica, los compuestos producidos como anteriormente se convierten preferentemente en las sales correspondientes de los mismos. Las sales preferidas son sales de metal alcalino, v.g., sodio, potasio y aminas, v.g., difenilendiamina, dicitclohexilamina, dibenciletilendiamina y similares.

- Los compuestos deseados de esta invención pueden con preferencia utilizarse como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos, que contengan las cefalosporinas 3,7-
10. disustituidas y/o las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, como ingredientes activos, mezclados con un vehículo sólido o líquido, orgánico o inorgánico, farmacéuticamente aceptable, para administración por vía oral o parenteral. Los preparados farmacéuticos pueden ser sólidos, tales como cápsulas, tabletas o píldoras, o en forma líquida,
15. tales como soluciones, suspensiones o emulsiones. Si se desea, se pueden incluir en los preparados farmacéuticos referidos sustancias auxiliares, por ejemplo, agentes preservativos, agentes estabilizantes, agentes humectantes o emulsores, sales para variar las presiones osmóticas y tampones.
- 20.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar el invento, pero se comprenderá que no deben interpretarse como limitativos de su alcance.

EJEMPLO 1

25. Se agitó durante 5 horas a 60°C una solución de 1,0 g de 7-(2-tienil)acetamidocefalosporanato de sodio y 450 mg de 1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-tiol en 20 ml de tampón fosfato (pH 6,4). Los aceites resultantes se obtuvieron mediante decantación y se trataron con etanol para obtener 255 mg de
30. polvos, ácido 7-(2-tienil)acetamido-3-(1-ciclohexil-1H-tetra

352625 - 7 -



zol-5-iltio)metilcef-3-carboxílico, p.f.: 152°-156°C (descomposición).

UV: λ_{\max} tampón de fosfato (pH 6,4) 236, 270 m μ (E₁^{1%}_{1 cm} 340, 163)

5.

EJEMPLO 2

Del mismo modo que se ha indicado en el Ejemplo 1, partiendo de ácido aminocefalosporánico 7-acilado y el tiol apropiado, se obtuvo: ácido 7-(2-tienil)acetamido-3-(1-n-butil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, p.f.

10. 140°-145°C (descomposición).

UV: λ_{\max} tampón de fosfato (pH 6,4) 237, 270 m μ (E₁^{1%}_{1 cm} 288, 158)

EJEMPLO 3

15. Se agitó una solución de 840 mg de 7-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)acetamidocefalosporanato de sodio, 480 mg de 5-nitrobenzoxazol-2-tiol y 200 mg de bicarbonato sódico en 20 ml de agua, por espacio de 4,5 horas a 60°C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida dejando un residuo oleoso que se trituró con 200 ml de acetona para obtener 900 mg de polvos, 7-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)acetamido-3-(5-nitrobenzoxazol-2-iltio)metilcef-3-em-4-carboxilato de sodio, p.f. 196°-202°C (descomposición).

20.

UV: $\lambda_{\max}^{\text{H}_2\text{O}}$ 266 m μ (E₁^{1%}_{1 cm} 329)

MIC(mcg/ml)E, coli 20,0, S. aur. 0,25.

25.

EJEMPLO 4

Se agitó durante 6 horas a 60°C una solución de 1,0 g de 7-(2-tienil)acetamidocefalosporanato de sodio, 1,1 g de 1-p-clorofenil-1H-tetrazol-5-tiol y 420 mg de bicarbonato sódico en 20 ml de tampón de Britton-Robinson (pH 4,51). Se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 2,0 con ácido clorhídrico

30.



352625

- 8 -

drico al 10 % para formar un precipitado que se recogió por filtración y se lavó con agua y después con éter para obtener 7-(2-tienil)acetamido-3-(1-p-clorofenil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxilato.

5. Este compuesto se disolvió en acetona y se trató con dicitclohexilamina para obtener la sal de dicitclohexilamina de ácido 7-(2-tienil)acetamido-3-(1-p-clorofenil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, pf. 176°-178° (descomposición).

10. UV: λ 95 % C₂H₅OH 233 m μ (E 1 % 346,5)
max 1 cm
MIC(mcg/ml) E.coli 2,0, S.aur 0,25.

EJEMPLO 5

15. Se agitó durante 11 horas a 60° una solución de 140 mg de 2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-tiol, 102 mg de bicarbonato sódico y 400 mg de 7-(1H-tetrazol-1-il)acetamidocefalosporanato de sodio en 10 ml de agua. Después de ajustar el valor pH de la mezcla resultante a 3,0 con ácido clorhídrico al 5 %, el tratamiento de la solución con éter dió por resultado la formación de un precipitado en la capa acuosa que se lavó con acetato de etilo y se recogió mediante filtración. El producto crudo resultante (252 mg) se reconstituyó en acetona acuosa para obtener 105 mg de agujas, ácido 7-(1H-tetrazol-1-il)acetamido-3-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, p.f. 205°-207° (descomposición)
20. Hallado: C, 38,41; H, 3,55; N, 25,42.
25. UV: λ tampón de fosfato (pH 6,4) 268 m μ (E 1 % 253)
max 1 cm

25. Análisis calculado para C₁₄H₁₄N₈O₅S₂: C, 38,35; H, 3,22; N, 25,56.

Hallado: C, 38,41; H, 3,55; N, 25,42.

UV: λ tampón de fosfato (pH 6,4) 268 m μ (E 1 % 253)
max 1 cm

30. MIC(mcg/ml) E. coli 10,0, S.aur. 1,0.

352625 - 9 -



EJEMPLO 6

5. Se disolvió 988 mg de ácido 7-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)acetamidocefalosporánico y 618 mg de 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiol en una solución de 562 mg de bicarbonato sódico en 20 ml de agua. Se agitó la solución durante 5 horas a 60°C. Después de añadir 150 ml de acetona, se dejó reposar la solución toda la noche y después se separó el precipitado resultante. Se concentró la capa de acetona resultante a presión reducida dejando un residuo oleoso que se trató con acetona para obtener 373 mg de 7-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-acetamido-3-(1-fenil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxilato de sodio, p.f. 240°C (descomposición).
10. UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ 265 m μ (E 1% 1 cm 157,5)
- MIC(mcg/ml) E.coli 10,0, S.aur. 0,5.

15.

EJEMPLO 7

20. Se añadieron 1,0 g de 7-(1H-benzotriazol-1-il)acetamidocefalosporanato de sodio, 0,8 g de 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiol y 0,4 g de bicarbonato sódico a una solución mezclada de 9 ml de acetona y 45 ml de agua. Se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente, durante 2,5 horas a 60°C y de nuevo durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de separar la acetona, se enfrió inmediatamente el condensado resultante para obtener un precipitado. Se recogió mediante filtración y se secó para obtener 380 mg de un cristal blanco, 7-(1H-benzotriazol-1-il)acetamido-3-(1-fenil-1H-tetrazol-5-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxilato de sodio, p.f. 120°C-125°C. (descomposición).
25. UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ 260 m μ (E 1% 1 cm 263)
- MIC(mcg/ml) E.coli 10,0, S.aur 1,0.

352625



EJEMPLO 8

- A una mezcla de 1,5 g de ácido 7-(5-cloro-2-tienil-
tio)acetamidocefalosporánico en una solución mezclada de
10 ml de acetona y 5 ml de agua se añadió una solución de
5. 272 mg de bicarbonato sódico en 5 ml de agua. A la solución
mezclada se añadió una solución de 800 mg de 1-fenil-1H-tetra-
trazol-5-tiol y 380 mg de bicarbonato sódico en 20 ml de
agua. Se hizo que la solución resultante mantuviera la tem-
peratura de reacción a 40°C durante 2 días. Después de añ
10. dir solución de cloruro de sodio saturado a la mezcla de
reacción, se recogieron los aceites resultantes mediante de
cantación, se disolvieron en cloroformo y se trataron con
éter de petróleo para formar un cristal que se disolvió en
cloroformo y se trató con éter de petróleo para formar un
15. cristal que se disolvió en tetrahidrofurano. Se concentró
a presión reducida dejando un residuo que se trató con éter
para obtener 1,04 g de polvos, 7-(5-cloro-2-tieniltio)aceta
mido-3-(1-fenil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxi
lato de sodio, p.f. 40°-45°C.
20. UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ 262 m μ (E 1% 197).
1 cm

EJEMPLO 9

- Se agitó durante 5,5 horas a 60°C una solución de 500
mg de 7-(1H-tetrazol-1-il)acetamidocefalosperanato de sodio
y 212 mg de 2-etil-1,3,4-tiadiazol-5-tiol en 20 ml de tampón
25. de fosfato (pH 6,4). La mezcla de reacción se ajustó a un pH
de 2,0 con ácido clorhídrico al 5 % y se trató con acetato
de etilo para formar un cristal (200 mg), ácido 7-(1H-tetra-
zol-1-il)acetamido-3-(2-etil-1,3,4-tiadiazol-5-litio)metil-
cef-3-em-4-carboxílico, p.f. 200°C (descomposición)
30. UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{tampón de fosfato (pH 6,4)}}$ 273 m μ (E 1% 293).
1 cm



352625

EJEMPLO 10

Se trató durante 4 horas a 55°C una solución de 1,0 g de 7-(2-tienil)acetamidocefalosporanato de sodio, 550 mg de 2-fenil-1,3,4-oxadiazol-5-tiol y 260 mg de bicarbonato sódico en 20 ml de agua. Se recogió mediante filtración el cristal que se formó y se lavó con éter para obtener 710 mg de 7-(2-tienil)acetamido-3-(2-fenil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxilato de sodio, p.f. 230°-231°C. (seg composición).

10. UV: λ_{max} 2 % dimetilformamida 276 m μ (E 1 % 429).
1 cm

EJEMPLO 11

De la misma manera que la indicada en el Ejemplo 10, partiendo de ácidos aminocefalosporánicos 7-acilados y los tioles apropiados se obtuvo:

15. (a) 7-(5-cloro-2-tienil)acetamido-3-(5-nitro-2-benzoxazoliltio)metilcef-3-em-4-carboxilato de sodio, p.f. 167^o 170°C.

20. UV: λ_{max} ^{H₂O} 260 m μ (E 1 % 453,7).
1 cm

(b) 7-(5-cloro-2-tienil)acetamido-3-(5-cloro-2-benzoxazoliltio)metilcef-3-em-4-carboxilato de sodio, p.f. 120°C (descomposición).

25. UV: λ_{max} ^{H₂O} 299 m μ (E 1 % 225).
1 cm

EJEMPLO 12

Se agitó durante 6 horas a 60°C en atmósfera de gas nitrógeno una solución de 1,0 g de 7-(2-tienil)acetamidocefalosporonato, 420 mg de bicarbonato sódico y 1,03 g de 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiol en 40 ml de una solución de aceto-

30.



- na:agua 1:1. Se separó entonces la cetona a presión reducida de la mezcla de reacción dejando un condensado acuoso que se ajustó a un pH de 2,0, con ácido clorhídrico al 10% y se extrajo con acetato de etilo. Después de lavarse la capa de acetato de etilo y secarse mediante sulfato de sodio, se concentró la solución resultante dejando un residuo que se trató con éter. Después se disolvió el precipitado resultante en acetona y se trató con 2-etilhexanoato de sodio para formar un residuo que se trató ^{luego} con etanol al 75 % para obtener 450 mg de cristal, 7-(2-tienil)acetamido-3-(1-fenil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxilato de sodio, p.f. 155°-157°C (descomposición).

UV: λ_{max} tampón de fosfato (pH 6,4) 234-235 m μ (E $\frac{1}{1}$ % 345).
1 cm

15.

EJEMPLO 13

- Se agitó durante 5 horas a 60°C una solución de 860 mg de ácido 7-(1,3,4-tiadiazol-2-iltio)-acetamidocefalosporánico, 288 mg de 2-etil-1,3,4-tiadiazol-5-tiol y 400 mg de bicarbonato sódico en tampón de fosfato (pH 7,0). Se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 7,0 con bicarbonato sódico y se lavó con éter. Después de lavarse la capa acuosa resultante con acetato de etilo, se ajustó a un pH de 4,0 con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo. La capa resultante de acetato de etilo se lavó con agua, se secó por medio de sulfato de sodio y se concentró in vacuo dejando un residuo que se trituroó con éter para obtener los polvos crudos (167 mg), ácido 7-(1,3,4-tiadiazol-2-iltio)-acetamido-3-(2-etil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxílico, p.f. 95°-102°C.

30.

UV: λ_{max} tampón fosfato (pH 6,4) 268 m μ (E $\frac{1}{1}$ % 306).
1 cm

352625 - 13 -



EJEMPLO 14

Del mismo modo que el indicado en el Ejemplo 13, partiendo de ácidos aminocefalosporánicos 7-acilados y los tioles apropiados, se obtuvo:

5. (a) Ácido 7-(1,3,4-tiadiazol-2-iltio)acetamido-3-(2-n-propil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, p.f. 185°-186°C (descomposición).

UV: λ max tampón de fosfato (pH 6,4) 269 m μ (E 1% 1 cm 322).

10. (b) Sal de dicitclohexilamina de ácido 7-(1,3,4-tiadiazol-2-iltio)acetamido-3-(1-etil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, p.f. 169°-173°C (descomposición).

UV: λ max 95% C₂H₅OH 265 m μ (E 1% 1 cm 211).

15. (c) Ácido 7-(1H-benzotriazol-1-il)acetamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, p.f. 105-110°C (descomposición).

UV: λ max tampón de fosfato (pH 6,4) 261 m μ (E 1% 1 cm 330).

20.

EJEMPLO 15

Se agitó durante 6 horas a 60°C una solución de 856 mg de ácido 7-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)acetamidocefalosporánico, 322 mg de 2-etil-1,3,4-tiadiazol-5-tiol y 186 mg de bicarbonato sódico en 50 ml de tampón de fosfato (pH 6,5).

25. Después de lavar la mezcla de la reacción con éter, se aciduló la capa acuosa resultante con ácido clorhídrico al 10% y se extrajo con dos partes de 50 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó por medio de sulfato de sodio y se concentró a presión reducida dejando un residuo
30. que se trituró con éter para obtener los polvos crudos



352625

(40 μ , 5 mg), ácido 7-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)acetamido-3-(2-etil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, p.f. 110-115 $^{\circ}$ C (descomposición).

5. UV: λ $\frac{95\% \text{ C}_2\text{H}_5\text{OH}}{\text{max}}$ 270 m μ (E $\frac{1\%}{1 \text{ cm}}$ 239).

EJEMPLO 16

Del mismo modo que el expuesto en el Ejemplo 15, partiendo de ácidos aminocefalosporánicos 7-acilados y los tioles apropiados, se obtuvo:

10. (a) ácido 7-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)acetamido-3-(2-n-propil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, 98 $^{\circ}$ -103 $^{\circ}$ C (descomposición).

UV: λ $\frac{95\% \text{ C}_2\text{H}_5\text{OH}}{\text{max}}$ 270,5 m μ (E $\frac{1\%}{1 \text{ cm}}$ 243,1)

15. (b) ácido 7-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)acetamido-3-(1-etil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, p.f. 99-105 $^{\circ}$ C (descomposición).

UV: λ $\frac{\text{tampón de fosfato (pH 6,4)}}{\text{inf}}$ 270 m μ (E $\frac{1\%}{1 \text{ cm}}$ 199).

20. (c) ácido 7-(1H-tetrazol-1-il)acetamido-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, p.f. 155 $^{\circ}$ C (descomposición).

UV: λ $\frac{\text{tampón de fosfato (pH 6,4)}}{\text{max}}$ 274 m μ (E $\frac{1\%}{1 \text{ cm}}$ 274)

25. (d) ácido 7-(1H-tetrazol-1-il)acetamido-3-(1-etil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, p.f. 145 $^{\circ}$ C (descomposición).

UV: λ $\frac{\text{tampón de fosfato (pH 6,4)}}{\text{max}}$ 269,5 m μ (E $\frac{1\%}{1 \text{ cm}}$ 204).

30. (e) ácido 7-(4-piridiltio)acetamido-3-(2-etil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, p.f. 145 $^{\circ}$ C (descomposición).



352625

15 MAYO 1964

zol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, p.f. 151°C
(descomposición).

UV: λ $\left\{ \begin{array}{l} \text{tampón de fosfato (pH 6,4)} \\ \text{max} \end{array} \right. \quad 262,5 \text{ m}\mu \text{ (E } \frac{1}{1} \frac{\%}{\text{cm}} \text{ 314)}.$

5. (f) ácido 7-(2-tienil)acetamido-3-(1-etil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, p.f. 95°-100°C (descomposición).

UV: λ $\left\{ \begin{array}{l} \text{tampón de fosfato (pH 6,4)} \\ \text{max} \end{array} \right. \quad 235,268 \text{ m}\mu \text{ (E } \frac{1}{1} \frac{\%}{\text{cm}} \text{ 315,186)}.$

10. (g) 7-(2-tienil)acetamido-3-(2-isopropil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxilato de sodio, p.f. 195°-197°C (descomposición).

UV: λ $\left\{ \begin{array}{l} \text{tampón de fosfato (pH 6,4)} \\ \text{max} \end{array} \right. \quad 237,272 \text{ m}\mu \text{ (E } \frac{1}{1} \frac{\%}{\text{cm}} \text{ 301,254)}.$

15. (h) 7-(2-tienil)acetamido-3-(2-n-propil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxilato de sodio, p.f. 192°-194°C (descomposición).

UV: λ $\left\{ \begin{array}{l} \text{tampón de fosfato (pH 6,4)} \\ \text{max} \end{array} \right. \quad 237,272 \text{ m}\mu \text{ (E } \frac{1}{1} \frac{\%}{\text{cm}} \text{ 295,242)}.$

20. (i) Sal de dicitclohexilamina de ácido 7-(2-tienil)acetamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, p.f. 192-194°C (descomposición).

UV: λ $\left\{ \begin{array}{l} 95 \% \text{ C}_2\text{H}_5\text{OH} \\ \text{max} \end{array} \right. \quad 236 \text{ m}\mu \text{ (E } \frac{1}{1} \frac{\%}{\text{cm}} \text{ 271)}$

25. λ $\left\{ \begin{array}{l} 95 \% \text{ C}_2\text{H}_5\text{OH} \\ \text{inf} \end{array} \right. \quad 270 \text{ m}\mu \text{ (E } \frac{1}{1} \frac{\%}{\text{cm}} \text{ 122)}$

- (j) ácido 7-(2-tienil)acetamido-3-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, p.f. 92°-94°C (descomposición).

30. UV: λ $\left\{ \begin{array}{l} 95 \% \text{ C}_2\text{H}_5\text{OH} \\ \text{max} \end{array} \right. \quad 235,266 \text{ m}\mu \text{ (E } \frac{1}{1} \frac{\%}{\text{cm}} \text{ 372,231)}.$



- (k) sal de dicitclohexilamina de ácido 7-(5-cloro-2-tienil)-acetamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, p.f. 183°C (descomposición).
5. UV: λ $\begin{matrix} 95\% \text{ C}_2\text{H}_5\text{OH} \\ \text{max} \end{matrix}$ 245 m μ (E $\begin{matrix} 1\% \\ 1 \text{ cm} \end{matrix}$ 254)
- (l) 7-(1H-tetrazol-1-il)acetamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxilato de sodio, p.f. 188°C-191°C (descomposición)
10. UV: λ $\begin{matrix} \text{H}_2\text{O} \\ \text{max} \end{matrix}$ 269 m μ (E $\begin{matrix} 1\% \\ 1 \text{ cm} \end{matrix}$ 220)
- (m) ácido 7-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)acetamido-3-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, p.f. 98°C-103°C (descomposición)
15. UV: λ $\begin{matrix} 95\% \text{ C}_2\text{H}_5\text{OH} \\ \text{max} \end{matrix}$ 268 m μ (E $\begin{matrix} 1\% \\ 1 \text{ cm} \end{matrix}$ 213)
- (n) ácido 7-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)acetamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, p.f. 120°C (descomposición)
20. UV: λ $\begin{matrix} \text{tampón de fosfato (pH 6,4)} \\ \text{max} \end{matrix}$ 254,5 m μ (E $\begin{matrix} 1\% \\ 1 \text{ cm} \end{matrix}$ 252)
- (o) ácido 7-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)acetamido-3-(1-etil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, p.f. 155°C (descomposición)
25. UV: λ $\begin{matrix} \text{tampón de fosfato (pH 6,4)} \\ \text{max} \end{matrix}$ 268 m μ (E $\begin{matrix} 1\% \\ 1 \text{ cm} \end{matrix}$ 203)
- (p) ácido 7-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)acetamido-3-(1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, p.f. 160°C-165°C (descomposición)
30. UV: λ $\begin{matrix} \text{tampón de fosfato (pH 6,4)} \\ \text{max} \end{matrix}$ 272 m μ (E $\begin{matrix} 1\% \\ 1 \text{ cm} \end{matrix}$ 245)

352625

- 17 -



(q) ácido 7-(1H-tetrazol-5-il)acetamido-3-(2-etil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metil-cef-3-em-4-carboxílico, p.f.
151-157°C (descomposición)

5. UV: λ _{max} tampón de fosfato (pH 6,4) 273 m μ (E $\frac{1\%}{1\text{ cm}}$ 241,5)

(r) ácido 7-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)acetamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, p.f.
107-112°C (descomposición)

10. UV: λ _{max} tampón de fosfato (pH 6,4) 268 m μ (E $\frac{1\%}{1\text{ cm}}$ 201)

EJEMPLO 17

15. Se agitó durante 5 horas a 60°C una solución de 1,0 g de 7-(2-tienil)acetamidocefalosporanato de sodio y 0,4 g de 3,4-dimetil-4H-1,2,4-triazol-5-tiol en 20 ml de tampón de fosfato (pH 6,4). Se ajustó el pH de la mezcla de reacción a un pH 2,0 con ácido clorhídrico al 10 % y se extrajo con 200 ml de acetato de etilo. La capa resultante de acetato de etilo se secó mediante sulfato de sodio y se concentró a presión reducida dejando un precipitado que se trató con 77 mg de di-
20. ciclohexilamina en acetona acuosa para obtener la sal de di-ciclohexilamina de ácido 7-(2-tienil)acetamido-3-(3,4-dimetil-4H-1,2,4-triazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, p.f.
178°-182°C (descomposición)

25. UV: λ _{max} 95 % C₂H₅OH 239 m μ (E $\frac{1\%}{1\text{ cm}}$ 214)

EJEMPLO 18

Del mismo modo que el indicado en el Ejemplo 17, partiendo de ácidos aminocefalosporánicos 7-acilados y los tioles apropiados, se produjo:

30. (a) ácido 7-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)acetamido-3-(1-fenil-



-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, p.f.
110-116°C (descomposición)

UV: λ 95 % C₂H₅OH 263 m μ (E 1 % 206)
max 1 cm

5. (b) ácido 7-(1H-tetrazol-1-il)acetamido-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, p.f.
198°-200°C (descomposición)

UV: λ tampón de fosfato (pH 6,4) 272 m μ (E 1 % 283)
max 1 cm

10. (c) Sal de dicitclohexilamina de ácido 7-(2-tienil)acetamido-3-(1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, p.f. 186°C (descomposición)

UV: λ 95 % C₂H₅OH 236,276 m μ (E 1 % 263,185)
max 1 cm

15. (d) ácido 7-(2-tienil)acetamido-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, p.f. 176°C (descomposición).

UV: λ 95 % C₂H₅OH 239,273 m μ (E 1 % 322,275)
max 1 cm

20. (e) Sal de dicitclohexilamina de ácido 7-(2-tienil)acetamido-3-(1-isopropil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, p.f. 175-176°C.

UV: λ 95 % C₂H₅OH 232,233 m μ (E 1 % 298)
max 1 cm

25. λ 95 % C H OH 271 m μ (E 1 % 146)
inf 1 cm

- (f) Sal de dicitclohexilamina de ácido 7-(2-tienil)acetamido-3-(2-etil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, p.f. 158°-161°C (descomposición)

30. UV: λ 95 % C₂H₅OH 236,277 m μ (E 1 % 238,163)
max 1 cm

352625 - 19 -



- (g) ácido 7-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)acetamido-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, p.f. 113^o-114^oC (descomposición)
5. UV: λ $\begin{matrix} \text{tampón de fosfato (pH 6,4)} \\ \text{max} \end{matrix}$ 271 m μ (E $\begin{matrix} 1\% \\ 1 \text{ cm} \end{matrix}$ 232)
- (h) ácido 7-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)acetamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, p.f. 193^o-194^oC (descomposición)
10. UV: λ $\begin{matrix} \text{tampón de fosfato (pH 6,4)} \\ \text{max} \end{matrix}$ 268 m μ (E $\begin{matrix} 1\% \\ 1 \text{ cm} \end{matrix}$ 220)
- (i) ácido 7-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio)acetamido-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, p.f. 120-123^oC (descomposición)
15. UV: λ $\begin{matrix} \text{tampón de fosfato (pH 6,4)} \\ \text{max} \end{matrix}$ 277 m μ (E $\begin{matrix} 1\% \\ 1 \text{ cm} \end{matrix}$ 213,3)
- (j) ácido 7-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio)acetamido-3-(1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, p.f. 112-114^oC (descomposición)
20. UV: λ $\begin{matrix} \text{tampón de fosfato (pH 6,4)} \\ \text{max} \end{matrix}$ 272 m μ (E $\begin{matrix} 1\% \\ 1 \text{ cm} \end{matrix}$ 250,4)
- (k) Sal de dicitclohexilamina de ácido 7-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)acetamido-3-(1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, p.f. 178-179^oC.
25. UV: λ $\begin{matrix} 95\% \text{ C}_2\text{H}_5\text{OH} \\ \text{max} \end{matrix}$ 272 m μ (E $\begin{matrix} 1\% \\ 1 \text{ cm} \end{matrix}$ 249)
- (l) ácido 7-(1,3,4-tiadiazol-5-iltio)acetamido-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, p.f. 79^o-83^oC (descomposición)
30. UV: λ $\begin{matrix} \text{tampón de fosfato (pH 6,4)} \\ \text{max} \end{matrix}$ 268 m μ (E $\begin{matrix} 1\% \\ 1 \text{ cm} \end{matrix}$ 278,7)



352625

- (m) ácido 7-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)acetamido-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, p.f. 100°-102°C (descomposición)
5. UV: λ tampón de fosfato (pH 6,4) 268 μ (E $\frac{1}{1}$ % 246)
max
- (n) ácido 7-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)acetamido-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, p.f. 149°-154°C (descomposición)
10. UV: λ tampón de fosfato (pH 6,4) 273 μ (E $\frac{1}{1}$ % 239)
max
- (o) ácido 7-(2-tienil)carbonamido-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico, p.f. 108-114°C (descomposición)
15. UV: λ tampón de fosfato (pH 6,4) 273 μ (E $\frac{1}{1}$ % 444,5)
max

EJEMPLO 19

Los siguientes compuestos y otros relacionados con los mismos pueden prepararse prácticamente por el mismo procedimiento expuesto en los ejemplos 1-18 eligiendo los materiales de partida apropiados:

20. Acido 7-(5-cloro-2-tienil)carbonamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-carboxílico.
- Acido 7-(5-bromo-2-tienil)carbonamido-3-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
25. Acido 7-(1-imidazolil)carbonamido-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
- Acido 7-(2-metil-4-imidazolil)carbonamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
- Acido 7-(1-metil-5-imidazolil)carbonamido-3-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
- 30.

352625

- 21 -



- Acido 7-(1-imidazolil)acetamido-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
- Acido 7-(2-fenil-4-imidazolil)acetamido-3-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
5. Acido 7-(4-imidazolil)propionamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
- Acido 7-(s-triazol-3-il)carbonamido-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
- Acido 7-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonamido-3-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
10. Acido 7-(5-metil-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-il)carbonamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
- Acido 7-(1-metil-2H-tetrazol-5-il)carbonamido-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
15. Acido 7-(5-etil-1H-tetrazol-1-il)acetamido-3-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
- Acido 7-(α -metil-1H-tetrazol-1-il)acetamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
- Acido 7-(5-(1-naftil)-1H-tetrazol-1-il)acetamido-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
20. Acido 7-(5-fenil-1H-tetrazol-il)acetamido-3-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
- Acido 7-(5-bencil-1H-tetrazol-1-il)acetamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
25. Acido 7-(1-butil-1H-tetrazol-5-il)acetamido-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
- Acido 7-(α -etil-1-fenil-1H-tetrazol-5-il)acetamido-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
- 7-(1H-tetrazol-5-il)propionamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
- 30.

- Acido 7-(4-metil-2-tiazolil)carbonamido-3-(2-metil-1,3,4-tiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
- Acido 7-(5-fenil-4-tiazolil)carbonamido-3-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
5. Acido 7-(4-metil-5-tiazolil)carbonamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
- Acido 7-(2-tiazolil)acetamido-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
- Acido 7-(4-etil- β -5-dimetil-2-tiazolil)propionamido-3-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-carboxílico.
10. Acido 7-(5-tiazolil)propionamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
- Acido 7-(1,2,3-tiadiazol-4-il)carbonamido-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
15. Acido 7-(1,3,4-tiadiazol-2-il)carbonamido-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazoliltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
- Acido 7-(5-oxazolil)carbonamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
- Acido 7-(4-metil-5-oxazolil)acetamido-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
20. Acido 7-(3-metil-5-isoxazolil)acetamido-3-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
- Acido 7-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)carbonamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-3-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
25. Acido 7-(1,2,4-oxadiazol-5-il)propionamido-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
- Acido 7-(2-piridil)acetamido-3-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
- Acido 7-(4-piridil)acetamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
30. Acido 7-(4-piridil)acetamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.

352625₂₃ -



16 MAYO 1969

- Acido 7-picolonamido-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
- Acido 7-(5-etoxinicotinamido)-3-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
5. Acido 7-nicotinamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
- Acido 7-(3-cloroisonicotinamido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
- Acido 7-(2-piriminidil)acetamido-3-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
10. Acido 7-(2-pirimidinil)acetamido-3-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
- Acido 7-(6-nitro-2-benzotiazolil)carbonamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
15. Acido 7-(5-nitro-1-benzimidazolil)acetamido-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
- Acido 7-(2-benzoxazolil)acetamido-3-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
- Acido 7-(2-benzoxazolil)acetamido-3-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.
20. Acido 7-(a'-a'-dimetil-1H-benzotriazol-1-il)carbonamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.

- Prácticamente según la forma antes mencionada e ilustrada en los Ejemplos, se pueden preparar los compuestos en cuestión de la Fórmula I que tienen los grupos metilo 3-tiolados:imidazol-2-iltiometilo, s-triazol-3-iltiometilo, 5-metil-s-triazol-3-iltiometilo, 1H-1,2,4-triazol-5-iltiometilo, 4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-iltiometilo, 4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-iltiometilo, 1H-tetrazol-5-iltiometilo, 1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometilo, 1-etil-1H-tetrazol-5-iltiometilo,
- 25.
- 30.



- 1-n-propil-1H-tetrazol-5-iltiomético, 1-fenil-1H-tetrazol-5-iltiomético, 1-p-clorofenil-1H-tetrazol-5-iltiomético, 2-tiazoliltiomético, 4-(2-tienil)-2-tiazoliltiomético, 4,5-dimetil-2-tiazoliltiomético, 1,3,4-tiadiazol-5-iltiomético,
5. 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltiomético, 2-etil-1,3,4-tiadiazol-5-iltiomético, 2-n-propil-1,3,4-tiadiazol-5-iltiomético, 2-isopropil-1,3,4-tiadiazol-5-iltiomético, 5-tiatriazoliltiomético, 2-oxazoliltiomético, 4,5-difenil-2-oxazoliltiomético, 3-metil-5-isoxazoliltiomético, 1,2,4-oxadiazol-5-iltiomético,
10. 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-iltiomético, 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-5-iltiomético, 5-p-nitrofenil-1,3,4-oxadiazol-2-iltiofenilo, 2-(2-tienil)-1,3,4-oxadiazol-5-iltiomético, 2-benzimidazoliltiomético, 5-cloro-2-benzimidazoliltiomético, 2-benzoxazoliltiomético, 5-nitro-2-benzoxazoliltiomético, 5-cloro-2-
15. benzoxazoliltiomético, s-triazolo[4,3-a]pirid-3-iltiomético, v-triazolo[4,5-b]pirid-6-iltiomético, purin-2-iltiomético, purin-6-iltiomético, 8-cloro-2-metilpurin-6-iltiomético y otros.

- Prácticamente según la forma antes mencionada e ilustrada en los ejemplos se pueden preparar también los compuestos en cuestión de la fórmula I que tienen el grupo 7-acilamino que sigue: 2-tienil(tio)carbonamido, 5-cloro-2-tienil(tio)carbonamido, 2-imidazolil(tio)carbonamido, 3-triazol-3-il(tio)carbonamido, 1H-1,2,4-triazol-5-il(tio)carbonamido, 4-metil-
25. 4H-1,2,4-triazol-3-il(tio)carbonamido, 1H-tetrazol-5-il(tio)carbonamido, 2-(tiazolil(tio)carbonamido, 1,3,4-tiadiazol-5-il(tio)carbonamido, 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il(tio)carbonamido, 2-etil-1,3,4-tiadiazol-5-il(tio)carbonamido, 2-oxazolil(tio)carbonamido, 1,3,4-oxadiazol-2-il(tio)carbonamido, 2-benzotiazolil(tio)carbonamido, 2-benzimidazol(tio)carbonamido,
- 30.

352625

- 25 -



- 5-cloro-2-benzoxazolil(tio)carbonamido, 3-piridil(tio)carbonamido, 4-piridil(tio)carbonamido, 4-pirimidinil(tio)carbonamido, v-triazolo[4,5-b]pirid-6-(tio)carbonamido, 2-tienil(tio)acetamido, 5-cloro-s-triazol-3-il(tio)acetamido, 5-metil-s-triazol-3-il(tio)acetamido, 1H-1,2,4-triazol-5-il(tio)acetamido, 1H-1,2,4-triazol-5-il(tio)acetamido, α -metil-1H-1,2,4-triazol-5-il(tio)acetamido, 4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-5-il(tio)acetamido, 4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il(tio)acetamido, 1H-tetrazol-5-il(tio)acetamido, α -metil-1H-tetrazol-5-il(tio)acetamido, 1-metil-1H-tetrazol-5-il(tio)acetamido, α -etil-1H-tetrazol-5-il(tio)acetamido, 1-etil-1H-tetrazol-5-il(tio)acetamido, 1-n-propil-1H-tetrazol-5-il(tio)acetamido, 1-fenil-1H-tetrazol-5-il(tio)acetamido, 1-p-clorofenil-1H-tetrazol-5-il(tio)acetamido, 2-tiazolil(tio)acetamido, 4,5-dimetil-2-tiazolil(tio)acetamido, 1,3,4-tiadiazol-2-il(tio)acetamido, 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il(tio)acetamido, 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il(tio)acetamido, α ,2-dimetil-1,3,4-tiadiazol-5-il(tio)acetamido, α -etil-2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il(tio)acetamido, 2-etil-1,3,4-tiadiazol-5-il(tio)acetamido, 2-n-propil-1,3,4-tiadiazol-5-il(tio)acetamido, 2-isopropil-1,3,4-tiadiazol-5-il(tio)acetamido, 5-tiatriazolil(tio)acetamido, 4-metil-5-oxazolil(tio)acetamido, 2-oxazolil(tio)acetamido, 4,5-difenil-2-oxazolil(tio)acetamido, 3-metil-5-isoxazolil(tio)acetamido, 1,2,4-oxadiazol-5-il(tio)acetamido, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il(tio)acetamido, 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il(tio)acetamido, 5-p-clorofenil-1,3,4-oxadiazol-5-il(tio)acetamido, 2-(2-tienil)-1,3,4-oxadiazol-5-il(tio)acetamido, 2-piridil(tio)acetamido, 3-metil-4-piridil(tio)acetamido, 2-pirimidinil(tio)acetamido, 5-metil-2-pirimidinil(tio)acetamido, 2-benzotiazolil(tio)acetamido, 5-cloro-2-benzotiazolil(tio)acetamido,

- (tio)acetamido, 2-benzimidazolil(tio)acetamido, 5-nitro-2-benzimidazolil(tio)acetamido, 2-benzoxazolil(tio)acetamido, 5-cloro-2-benzoxazolil(tio)acetamido, 5-nitro-2-benzoxazolil(tio)acetamido, 1H-benzotriazol-1-ilacetamido, 5-(2-furil-1H-tetrazol-1-il(tio)acetamido, 5-(3-metil-5-isoxazolil)-1H-tetrazol-1-il(tio)acetamido, 2-tienil(tio)propionamido, 2-imidazolil(tio)propionamido, s-triazol-3-il(tio)propionamido, 4H-1,2,4-triazol-3-il(tio)propionamido, 1H-tetrazol-5-il(tio)propionamido, 1-metil-1H-tetrazol-5-il(tio)propionamido, 5-metil-1H-tetrazol-1-il(tio)propionamido, 2-tiazolil(tio)propionamido, 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il(tio)propionamido, 5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il(tio)propionamido, α -metil-1,3,4-tiadiazol-2-il(tio)propionamido, 5-tiatriazolil(tio)propionamido, 2-oxazolil(tio)propionamido, 1,3,4-oxadiazol-2-il(tio)propionamido, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il(tio)propionamido, 2-benzoxazolil(tio)propionamido, 5-nitro-2-benzoxazolil(tio)propionamido, 2-benzimidazolil(tio)propionamido, 2-benzotiazolil(tio)propionamido, 1H-benzotriazol-1-ilpropionamido, 2-piridil(tio)propionamido, α -etil-4-piridil(tio)propionamido, 4-piridil(tio)propionamido, 2-pirimidinil(tio)propionamido, 4-pirimidinil(tio)propionamido, 2-tienil(tio)butanamido, 5-cloro-2-tienil(tio)butanamido, 2-imidazolil(tio)butanamido, 1H-1,2,4-triazol-5-il(tio)butanamido, 4H-1,2,4-triazol-3-il(tio)butanamido, 1H-tetrazol-5-il(tio)butanamido, 1-metil-1H-tetrazol-5-il(tio)butanamido, 5-metil-1H-tetrazol-1-il(tio)butanamido, 2-tiazolil(tio)butanamido, 1,3,4-tiadiazol-2-il(tio)butanamido, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il(tio)butanamido, 2-oxazolil(tio)butanamido, 3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il(tio)butanamido, 1,3,4-oxadiazol-2-il(tio)butanamido, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il(tio)butanamido, 2-piridil(tio)butan-

352625
352625

28



- amido, 4-piridil(tio)butanamido, 2-pirimidinil(tio)butanamido, 2-benzotiazolil(tio)butanamido, γ -metil-2-benzoxazolil(tio)-butanamido, 5-cloro-2-benzoxazolil(tio)butanamido, 2-benzimidazolil(tio)butanamido, 6-nitro-2-benzimidazolil(tio)butanamido y otros.

EJEMPLO 20

10. Se disolvieron 7,35 g de ácido 7-(1H-tetrazol-1-ilacetamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, en una solución de 1,3 g de bicarbonato sódico en 15 ml de agua. Se añadieron a dicha solución 70 ml de etanol al 99%. La mezcla se dejó reposar hasta precipitar un material cristalino que se recogió por filtración y se lavó con 20 ml de etanol al 95%. Los 6,0 g resultantes de la sal se secaron sobre gel de sílice a presión reducida durante un día y se expusieron a la atmósfera durante un día para rendir la forma α .
- 15.

Análisis para	C ₁₄	H ₁₃	N ₈	O ₄	S ₃	Na. 5	H ₂ O
	C	H	N	S	Na		H ₂ O
Calculado:	29,68	4,09	19,78	16,98	4,06		15,90
Encontrado:	29,78	4,12	19,66	16,84	4,03		15,75

UV: $\lambda_{max}^{H_2O}$ 272 m μ (E^{1%} / 1cm 234)

EJEMPLO 21

20. Se recristalizaron en 100 ml de metanol al 99%, 20 g de 7-(1H-tetrazol-1-ilacetamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato sódico (forma α), obtenido según el ejemplo 20. La solución se agitó vigoroso-

352625

- 28 -



samente. El material cristalino resultante se filtró, se secó sobre gel de sílice a presión reducida durante un día y se expuso a la atmósfera para dar la forma β .

Análisis para $C_{14} H_{13} N_8 O_4 S_3 Na.3/2 H_2O$

	C	H	N	S	Na	H ₂ O
5. Calculado:	33,39	3,20	22,26	19,10	4,57	5,40
Encontrado:	33,65	3,04	22,29	19,26	---	5,27
UV:)	H ₂ O	272 m μ	(E 1%	263)		
	max		1cm			

EJEMPLO 22

10. Se recristalizaron en etanol al 80%, 5 g de la forma β de la sal sódica, obteniéndose por medio de lo cual 4 g de la forma α .

EJEMPLO 23

15. La forma β se transformó a la forma α manteniéndola en una atmósfera con una humedad del 100%.

20. El compuesto de cefalosporina sódica de los ejemplos 20 a 23, tanto en la forma α como en la forma β así como en la respectivas formas amorfas, exhiben una elevada actividad contra un número de micro-organismos, tales como los mostrados más abajo. La actividad de dicho compuesto se expresa como su concentración mínima inhibitoria (MIC) la cual se determina mediante el método convencional de dilución de agar en serie. Los ensayos se realizaron con la bacteria usando un medio de cultivo de caldo de glucosa.

352625⁻²⁹⁻

El medio de ensayo se incubó durante 24 horas a 30°C.

	<u>Organismos de ensayo</u>	<u>MIC en mcg/ml</u>
	Staphylococcus aureus Newman	0,5
	Staphylococcus aureus Terashima	1,0
5.	Staphylococcus aureus Smith	0,125
	Staphylococcus aureus 209-P	1,0
	Bacillus subtilis ATCC 6633	0,5
	Diplococcus pneumoniae III	0,25
	Streptococcus hemolyticus S-23	0,125
10.	Sarcina lutea PCI-1001	1,0
	Salmonella typhi T-287	1,25
	Salmonella typhi O-901	1,0
	Salmonella enteritidis	1,0
	Klebsiella pneumoniae	5,0
15.	Escherichia coli NIHJ	1,0
	Shigella flexneri 2a	5,0
	Shigella sonnei I	2,5
	Proteus vulgaris IAM-1023	100,0
	Pseudomonas aeruginosa IAM-1095	100,0



20.

EJEMPLO 24

La sal en la forma α , obtenida de acuerdo con el ejemplo 20, se secó por congelación. La sal secada por congelación contenía 6,85% de agua. La tabla I muestra su estabilidad al almacenamiento a diversas temperaturas.

25.

TABLA A

	<u>Temperature</u>	<u>Tiempo de almacenamiento</u>	<u>% de pérdida</u>
	100°C.	3,5 horas	28
		6 "	47
		9 "	53
	80°C.	20 "	27
30.		40 "	44
		60 "	54

352625

- 30 -



28 OCT. 1969

(Tabla I continuación)

	<u>Temperatura</u>	<u>Tiempo de almacenamiento</u>	<u>% de pérdida</u>
5.	70°C.	50 horas	31
		100 "	41
		150 "	49
	60°C	5 días	26
		10 "	33
		15 "	44
10.	45°C.	15 "	9
		1 mes	11
		1,5 meses	16

EJEMPLO 25

15. La sal en la forma (b), obtenida de acuerdo con el ejemplo 21, se secó bajo presión reducida. La sal secada al vacío contenía 5,5% de agua. La tabla II muestra su estabilidad al almacenamiento a diversas temperaturas.

TABLA II

	<u>Temperatura</u>	<u>Tiempo de almacenamiento</u>	<u>% de pérdida</u>
20.	100°C.	5 horas	11
		10 "	14
		15 "	22
25.	80°C.	50 "	22
		100 "	33
		150 "	45
	70°C.	100 "	19

352625



(Table II continuación)

	<u>Temperature</u>	<u>Tiempo de almacenamiento</u>	<u>% de pérdida</u>
5.	60°C	200 horas	26
		300 "	39
		10 días.	15
		21 "	21
	45°C	1 mes	9
		3 meses	19

EJEMPLO 26

10. La sal en la forma (9), obtenida de acuerdo con el ejemplo 21, se colocó en una ampolla marrón y se secó en la misma en un vacío de 1 mm Hg a 100°C durante 20 minutos, inmediatamente después de lo cual se selló la ampolla. Este sal contenía 1,2% de agua. Antes de cada determinación de la actividad, se abrió la ampolla después de que la misma se expusiera a las temperaturas indicadas en la tabla III durante el período de tiempo mostrado.

TABLA III

	<u>Temperature</u>	<u>Tiempo de almacenamiento</u>	<u>% de pérdida</u>
20.	100°C.	10 horas	0
		20 "	5
		30 "	6
	80°C.	50 "	0
		100 "	3
25.	70°C.	150 "	2
		100 "	3



(Tabla III continuación)

<u>Temperatura</u>	<u>Tiempo de almacenamiento</u>	<u>% de pérdida</u>
70°C.	200 horas	4
	400 "	3

EJEMPLO 27

5.

Se preparó una solución inyectable que contenía la sal sódica del ácido 7-(1H-tetrazol-1-ilacetamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico por disolución de 250 g, 500 g, ó, respectivamente, 1000 g de la misma en 2,0 litros de agua destilada o de un hidrocioruro de lidocaina acuoso al 5%, o respectivamente una solución de hidrocioruro de proccina, llenando cada ampolla con 2,0 ml de dicha solución, tras lo cual cada ampolla se selló.

10.

15.

De acuerdo con otra versión de la presente invención, se produjeron diversos compuestos nuevos y altamente efectivos antibacterianos de cefalosporina 3,7-disustituida de fórmula I, los cuales se indican en la solicitud No. de serie 721.082. Tales compuestos tienen los siguientes sustituyentes R³ y R² tal como se definen en la citada fórmula I.

20.

25.

30.

352625

- 33 -



	R^3	R^2
	(a) Tiadiazolilo	Tiadiazolilo
	(b) tiadiazolilo	1H-tetrazolilo
5.	(c) tiazolilo	1H-tetrazolilo
	(d) tiazolilo	tiadiazolilo
	(e) tiazolilo	oxadiazolilo
	(f) oxadiazolilo	1H-tetrazolilo
	(g) oxadiazolilo	tiadiazolilo
10.	(h) tienilo	tiadiazolilo
	(i) tienilo	diazolilo
	(j) tienilo	diazolilo
	(k) 1H-tetrazolilo	tiadiazolilo
	(l) 1H-tetrazolilo	1H-tetrazolilo
15.	(m) 1H-tetrazolilo	oxadiazolilo

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar estos grupos de compuestos sin que por ello constituyan una limitación a los mismos.

EJEMPLO 28

20. A una solución de 500 mg de ácido 7-(2-tiazoliltiosacetamido)cefalosporánico y 98 mg de bicarbonato sódico en 20 ml de tampón fosfato (pH 6,4), se añadieron 163 mg de 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol. La solución se agitó durante 5 horas a 60°C. La mezcla de reacción se ajustó mediante
25. la adición de ácido clorhídrico al 10% a un pH de 4,0 y se lavó con 100 ml de éter. Se separó la capa de agua, se acidificó con ácido clorhídrico al 10% a un pH de 2,0 y se extractó con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico y se concentró por evaporación a presión
30. reducida para rendir 338 mg de un polvo blanco de ácido

352625

- 34 -



1969

5. 7-(2-tiazoliltioacetamido)-3-(1-metil-1H-tetrezol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico que funde a 110-115°C (desc.). Este producto (200 mg) se recristalizó en etanol al 99% para rendir 42 mg de cristales blancos puros p.f. 166-167°C.

UV: λ tempón fosfato (pH 6,4)
 max 272 m μ (E 1% 318)
 1cm

MIC (mcg/ml): E.coli 0,5; S.sur. 0,25

EJEMPLO 29

10.

De forma sustancialmente idéntica a la descrita en el ejemplo 28, se obtuvieron mediante el empleo de los correspondientes ácidos cefalosporánicos y tioles:

15. (a) Acido 7-(2-tiazoliltioacetamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 143-144°C. (desc.)

UV: λ tempón fosfato (pH 6,4)
 max 273 m μ (E 1% 346)
 1cm

MIC (mcg/ml.): E.coli 1,0; S.sur. 0,25

20. (b) Acido 7-(2-tiazoliltioacetamido)-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 125-129°C. (desc.)

UV: λ tempón fosfato (pH 6,4)
 max 273 m μ (E 1% 336)
 1cm

25.

MIC (mcg/ml.): E.coli 2,5; S.sur. 0,1

- (c) Acido 7-(2-tiazoliltioacetamido)-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 155-160°C. (desc.)

352625

- 35 -



- UV: tampón fosfato (pH 6,4)
 λ mex 271 m μ (E^{1%} 264)
lcm
- MIC (mcg./ml.): E.coli 10,0 S.aur. 0,5
10. (d) Acido 7-(1,2,5-tiadiazol-3-ilacetamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f.190°C. (desc.)
- UV: tampón fosfato (pH 6,4)
 λ mex 263 m μ (E^{1%} 422)
lcm
10. MIC (mcg./ml.): E.coli 1,25; S.aur. 1,0
- (e) Acido 7-(1,2,5-tiadiazol-3-ilacetamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.
- UV: tampón fosfato (pH 6,4)
 λ mex 259 m μ (E^{1%} 356)
lcm
15. MIC (mcg./ml.): E.coli 1,25; S.aur. 1,0
- (f) Acido 7-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilacetamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico. p.f. 176°C.(desc.)
- UV: tampón fosfato (pH 6,4)
 λ mex 270 m μ (E^{1%} 211)
lcm
20. MIC (mcg./ml.): E.coli 2,5; S.aur. 0,5
- (g) Acido 7-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilacetamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)3-cefem-4-carboxílico.
25. UV: tampón fosfato (pH 6,4)
 λ mex 273 m μ (E^{1%} 239)
lcm
- MIC (mcg./ml.): E. coli 10,0; S.aur. 0,5
30. (h) Acido 7-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-ilacetamido)-3-(1- metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 145°C. (desc.)

352625

- 36 -

28 OCT.



- UV: tampón fosfato (pH 6,4)
 λ inf 244 m μ (E^{1%} 214)
 l_{cm}
5. UV: tampón fosfato (pH 6,4)
 λ inf 260 m μ (E^{1%} 203)
 l_{cm}
- (i) Acido 7-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-ilacetamido)-
 -3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-
 -4-carboxílico, p.f. 190°C. (desc.)
10. UV: tampón fosfato (pH 6,4)
 λ max 270 m μ (E^{1%} 214)
 l_{cm}
- MIC (mcg./ml.): E.coli 2,5 ; S.aur. 0,5
- (j) Acido 7-(2-tienilacetamido)-3-(5-amino-1,3,4-tia-
 diazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico
15. MIC (mcg./ml.): E.coli 1,25; S.aur. 0,5
- (k) Acido 7-(2-tienilacetamido)-3-(1-metil-1H-imide-
 zol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico
- UV: tampón fosfato (pH 6,4)
 λ max 240 m μ (E^{1%} 368)
 l_{cm}
20. UV: tampón fosfato (pH 6,4) 260 m μ (E^{1%} 222)
 λ inf l_{cm}
- MIC (mcg./ml.): E.coli 50,0 S.aur. 5,0
- (l) Acido 7-(2-tienilacetamido)-3-~~6~~-metil-3-piridazinil-
 tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 100-104°C.
25. UV: tampón fosfato (pH 6,4)
 λ max 230 m μ (E^{1%} 311)
 l_{cm}
- UV: tampón fosfato (pH 6,4)
 λ max 267 m μ (E^{1%} 187)
 l_{cm}
- MIC (mcg./ml.): E.coli 25,0 S.aur. 1,25
- (m) Acido 7-(1H-tetrazol-1-ilacetamido)-3-(5-propil-
 1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
 p.f. 195-196°C. (desc.)
- 30.



- UV: tampón fosfato (pH 6,4)
 λ mex 273 m μ (E^{1%} 270)
 l_{cm}
- MIC (mcg./ml.): E.coli 2,5; S.sur. 0,5
5. (n) Acido 7-(1H-tetrazol-1-ilacetamido)-3-(5-isobutil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico
 p.f. 185-187°C.
- UV: Tampón fosfato (pH 6,4)
 λ mex 273 m μ (E^{1%} 282)
 l_{cm}
10. MIC (mcg./ml.): E.coli 2,5; S.sur. 0,5
- (o) Acido 7-(5-metil-1H-tetrazol-1-ilacetamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico p.f. 158-161°C.
- UV: tampón fosfato (pH 6,4)
 λ mex 273 m μ (E^{1%} 274)
 l_{cm}
15. (p) Acido 7-(2H-tetrazol-2-ilacetamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-carboxílico p.f. 173-174°C. (desc.)
- UV: tampón fosfato (pH 6,4)
 λ mex 273 m μ (E^{1%} 278)
 l_{cm}
20. MIC (mcg./ml.): E.coli 6,25; S.sur. 0,2
- (q) Acido 7-(2H-tetrazol-2-ilacetamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 103-113°C. (desc.)
25. UV: tampón fosfato (pH 6,4)
 λ mex 260 m μ (E^{1%} 188)
 l_{cm}
- (r) Acido 7-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilacetamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 115-126°C (desc.)
- 30.



2

- UV: tampón fosfato (pH 6,4)
 λ max 230-235 m μ (E_{1cm}^{1%} 269)
- tampón fosfato (pH 6,4)
 λ inf 260-265 m μ (E_{1cm}^{1%} 184)
5. (s) Acido 7-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilacetamido)-
 -3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-
 carboxilico, p.f. 93-99°C, (desc.).
- UV: tampón fosfato (pH 6,4)
 λ max 235 m μ (E_{1cm}^{1%} 249)
10. λ max 277 m μ (E_{1cm}^{1%} 214)
- (t) Acido 7-(1H-tetrazol-1-ilacetamido)-3-(5-metiltio-
 -1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilico,
 p.f. 189-192°C., (desc.)
- UV: tampón fosfato (pH 6,4)
 λ max 276 m μ (E_{1cm}^{1%} 268)
15. tampón fosfato (pH 6,4)
 λ inf 287-290 m μ (E_{1cm}^{1%} 254)
- (u) 7-(1H-tetrazol-1-ilacetamido)-3-(5-metiltio-1,3,4-
 -tiadiazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato só-
 dico.
- UV: tampón fosfato (pH 6,4)
 λ max 275 m μ (E_{1cm}^{1%} 274)
20. tampón fosfato (pH 6,4)
 λ inf 287 m μ (E_{1cm}^{1%} 258)

EJEMPLO 30

25. (a) Preparación de 2-mercepto-1,3,4-tiadiazol-5-acetato
 de etilo.

352625

- 39 -



5. Una solución de 6,0 g de etoxicarbonilmetilditio-
carboxilato de etilo, 5,55 g de la sal de trietilemina del
ácido ditiocarbáxico en 80 ml de piridina, se agitó a tem-
peratura ambiente durante una hora y se refluó durante
dos horas, La mezcla de reacción se concentró por evapora-
ción a presión reducida dejando un residuo oleoso el cual
se disolvió en 20 ml de agua y se extrajo con 200 ml de
éter. El extracto etéreo se secó sobre sulfato sódico
y se concentró por evaporación a presión reducida para ren-
dir 2,8 g de 2-mercapto-1,3,4-tiadiazol-5-acetato de etilo
p.e. 168-170°C/0,3-0,4 mm Hg.

10. (b) De forma sustancialmente idéntica a la des-
crita en el ejemplo 28, se preparó el ácido 7-(1H-tetrazol-
-1-ilacetamido)-3-(5-etoxicarbonilmetil-1,3,4-tiadiazol-
-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 152-156°C
15. (desc.)

UV: λ tampón fosfato (pH 6,4)
mex

277 m μ (E^{1%}_{1cm} 216)

20. EJEMPLO 31

- (a) Preparación de ácido 2-mercapto-1,3,4-tiadiazol-
-5-acético:

- Una solución de 892 g de 2-mercapto-1,3,4-tiadiazol-5-
-acetato de etilo, preparado como se ha descrito en el
ejemplo 30 (a), y 490 mg de hidróxido potásico en 20 ml
25.



- de etanol al 99%, se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas para formar la sal potásica la cual se recuperó por filtración. La sal se disolvió en 10 ml de agua y se lavó con 100 ml de éter y se ajustó mediante la adición de ácido clorhídrico al 10% a un pH de 2,0. Después de la extracción con 100 ml de éter y de la destilación del éter del extracto étereo, se obtuvieron los cristales que se lavaron con éter de petróleo para rendir 311 mg de ácido 2-mercapto-1,3,4-tiadiazol-5-acético, p.f.
5. 158-160°C (desc.)
- (b) Siguiendo sustancialmente el mismo procedimiento usado en el ejemplo 28, se preparó el ácido 7-(1H-tetrazol-1-ilacetamido)-3-(5-carboximetil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f.
10. 145-150°C (desc.)
- 15.

UV: λ tempón fosfeto (pH 6,4)
 max

274 (E^{1%} 244)
 1cm

EJEMPLO 32

- (a) Preparación de 5-(3-metoxipropilaminocarbonylmetil)-1,3,4-tiadiazol-2-tiol.
- 20.

352625

- 41 -

28 OCT



- Una solución de 1,5 g de 2-mercapto-1,3,4-tiadiazol-5-acetato de etilo y 3,0 g de 3-metoxipropilamina en 20 ml de etanol absoluto, se reflujo durante 13 horas y se concentró por evaporación a presión reducida. El residuo se disolvió en 10 ml de una solución de hidróxido sódico al 5%. Después de la eliminación del exceso de 3-metoxipropilamina por extracción con éter, se añadieron a la solución 200 ml de acetato de etilo, la mezcla se ajustó por la adición de ácido clorhídrico al 10% a un pH de 2,0, el extracto de acetato de etilo separado se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y se concentró por evaporación bajo presión reducida para rendir cristales que se lavaron con acetato de etilo. Los cristales se recrystalizaron en acetato de etilo para rendir cristales puros, p.f. 113-114°C.
- 5.
- 10.
- 15.

- (b) de forma sustancialmente idéntica a la descrita en el ejemplo 28, se preparó el ácido 7-(1H-tetrazol-1-ilacetamido)-3-[5-(3-metoxipropilaminocarbonilmetil)]-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil-7-3-cefem-4-carboxílico. p.f. 95-100°C (desc.).
- 20.

UV: } tampón fosfato (pH 6,4)

max

274 mμ (E^{1%} 193)
1cm

25.

EJEMPLO 33

- (a) Preparación de 5-dimetilaminometil-1,3,4-oxadiazol-2-tiol:.

- A 400 ml de benceno absoluto que tenía dimetilamina gaseosa adsorbida en el mismo, la cual se desprendió por la adición gota a gota de 44 g de dimetilamina a una solu-
- 30.

352625 - 42 -



ción concentrada de hidróxido sódico, se añadieron lentamente 60 g de cloroacetato de etilo mientras se enfriaba a 0-5°C.

- La mezcla se agitó a 0-5°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante la noche. Después de la eliminación del hidrocloreto de dimetilamina formado, la capa de benceno se concentró por evaporación para rendir un residuo oleoso (38 g) el cual se reaccionó con 13,8 g de hidrato de hidrazina en 70 ml de etanol absoluto. La solución de reacción se reflujo durante 2 horas y se dejó reposar durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con 280 ml de etanol absoluto y, mientras se enfriaba, se añadió gota a gota ácido clorhídrico 5N para formar cristales, p.d. 178-181°C. Este compuesto (11,3 g) se añadió a una solución de 10,3 g de hidrocloreto potásico en etanol al 99%. La mezcla se agitó mientras se enfriaba en una mezcla de hielo-agua. Después de la adición de 6,7 g de disulfuro de carbono, la solución se reflujo durante 4 horas y la capa alcohólica se concentró por evaporación a presión reducida dejando un residuo oleoso que se disolvió en 30 ml aproximadamente de agua mientras se enfriaba. El ajuste del pH de la solución a 4,0 aproximadamente rindió cristales que se recogieron por filtración. El producto de reacción en bruto resultante se recristalizó en 70 ml aproximadamente de agua y rindió unos prismas incoloros, p.d. 214-215°C.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

352625 - 43 -



UV: tampón fosfato (pH 6,4)

λ
max

257 m μ = 11.600

5. (b) Siguiendo sustancialmente el mismo procedimiento del ejemplo 28, se prepararon 117 mg de ácido 7-(1H-tetrazol-1-ilacetamido)-3-(5-dimetilaminometil-1,3,4-oxadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 98-100°C (desc.)

UV: tampón fosfato (pH 6,4)

λ
max

265 m μ (E^{1%} 203)
1cm

10.

EJEMPLO 34

(a) Preparación de 1-metoxipropil-1H-tetrazol-5-tiol:

15. A una solución de 30 g de metoxipropilamina y 34 g de trietilemina en 50 ml de metanol absoluto, se añadieron, mientras se enfría por debajo de 10°C, 25,6 g de disulfuro de carbono en el espacio de 30 minutos aproximadamente. La mezcla se agitó a una temperatura inferior a 10°C durante 1 hora y luego se hizo reaccionar con 48g de yoduro de metilo y se agitó a temperatura ambiente durante otras 3 horas y se dejó reposar durante toda la noche. Después de destilar el metanol a presión reducida, el residuo se disolvió en agua y se extrajo dos veces con éter. La capa 20. étera se levó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico, tras lo cual se 25. destiló el éter. Se obtuvo un aceite marrón-amarillo (8,5 g), el cual se disolvió en una mezcla de 30 ml de etanol al 95% y 25 ml de agua. Después de la adición de 4,7 g de azida sódica bajo enfriamiento, la solución se reflujo durante 3 horas. El etanol se destiló a presión reducida 30.

352625

- 44 -



hasta precipitar la azida sódica en exceso la cual se eliminó por filtración. Se destiló la acetona del filtrado dejando un residuo que se acidificó a un pH de 1,0 por la adición de ácido clorhídrico al 10%, separándose de este modo un aceite. La mezcla se extrajo dos veces con éter y la capa etérea se lavó con una solución saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico, tras lo cual se destiló el éter para rendir un producto oleoso amarillo (9,0 g); sel potásica del mismo; p.d. 143-145°C.

10. UV: λ tampón fosfato (pH 6,4)
 max 226 m μ = 12.200

(b) Siguiendo sustancialmente el mismo procedimiento usado en el ejemplo 28, se prepararon 610 mg de ácido 7-
 -(1H-tetrazol-1-ilacetamido)-3-(1-metoxipropil-1H-tetrazol-
 15. -5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.d. 82.83°C.

UV: λ tampón fosfato (pH 6,4)
 max 286 m μ (E^{1%} 188)
 1cm

EJEMPLO 35

20. A una solución de 194 mg de ácido 1,2,3-tiadiazol-5-
 -acético y 136 mg de trietilamina en 10 ml de acetona, se
 añadieron, mientras se agitaba a 10°C, 161 mg de cloruro
 de pivaloilo en 2 ml de acetona. Mientras la solución
 se agitaba vigorosamente a -30°C durante 40 minutos, se
 25. añadió una solución de 510 mg de ácido 7-amino-3-(5-metil-
 -1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico y 500
 mg de trietilamina en 10 ml de agua y 10 ml de acetona.
 La solución se dejó reaccionar a -30°C durante 1 hora,
 a 0-5°C durante otra hora y a temperatura ambiente durante
 30. 3 horas más. La mezcla de reacción se dejó reposar y se

352625 - 45 -



OCT. 1969

5. filtró. Después de destilar la acetona del filtrado, la solución se lavó con éter. La capa acuosa se ajustó por la adición de ácido clorhídrico al 10% a un pH de 2,0 y se extractó con 200 ml de acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico. Después de destilar el éter, se obtuvieron 160 mg de ácido 7-(1,2,3-tiadiazol-5-ilacetamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio- metil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 117-122°C (desc.).

10. UV: λ tampón fosfato (pH 6,4)
max 255 m μ (E^{1%} 302)
1cm
 λ tampón fosfato (pH 6,4)
max 270 m μ (E^{1%} 208)
1cm

EJEMPLO 36

15. Una solución de 400 mg de ácido 7-(1H-tetrazol-1-ilacetamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio- metil)-3-cefem-4-carboxílico en acetona acuosa, se hizo reaccionar con una solución en acetona de 180 mg de dicitclohexilamina para producir cristales (0,32 g) de la sal de dicitclohexilamina de dicho ácido

20.

UV: etanol
 λ max 275 m μ (E^{1%} 184)
1cm
MIC (mcg./ml.): E coli 5,0; S.aur 1,0

EJEMPLO 37

25. Una solución de 900 mg de ácido 7-(1H-tetrazol-1-ilacetamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio- metil)-3-cefem-4-carboxílico y 400 mg de dibencilamina en 10 ml de metanol y 5 ml de cloroformo, se concentró por evaporación en vacío seguido por la adición de acetona, obteniéndose de este modo

30.

352625

- 46 -

28 Oct 1964



1,1 g de la sal de dibencilamina cristalina, p.f. 164-166°C (desc,)

5. UV: λ_{max} etanol 276 m μ (E^{1%}_{1cm} 205)
 MIC (mcg/ml.): E.coli 5,0; S.aur. 0,5

EJEMPLO 38

10. Una solución acuosa de 7-(1H-tetrazol-1-ilacetamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato sódico se hizo reaccionar con 160 mg de sulfato de guanil urea, permitiéndole que la mezcla reposara en una caja de hielo. De este modo se obtuvieron cristales por filtración (420 mg).

El compuesto fundió a 117-120°C (desc.).

15. UV: λ_{max} etanol 298 m μ (E^{1%}_{1cm} 404)
 λ_{max} etanol 223 m μ (E^{1%}_{1cm} 234)
 MIC (mcg/ml.): E.coli 5,0 ; S.aur. 0,5

EJEMPLO 39

20. A una solución de 900 mg de ácido 7-(1H-tetrazol-1-ilacetamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico en acetona acuosa, se añadieron 470 mg de N-(2,6-dimetilfenil)aminocarbonilmetildietilamina.

25. La mezcla se dejó reposar y rindió cristales de la correspondiente sal de amina, p.f. 156-158°C. (desc.).

- UV: λ_{max} etanol 274 m μ (E^{1%}_{1cm} 176)
 MIC (mcg/ml.): E.coli 5,0; S.aur 0,5

352625 - 47 -



EJEMPLO 40

5. Una solución acuosa de 900 mg de ácido 7-(1H-tetrazol-1-ilacetamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, a la cual se habían añadido 120 mg de cloruro cálcico, se dejó reposar a temperatura ambiente para formar cristales de la sal cálcica los cuales se recogieron por filtración (960 mg); p.f. por encima de 280°C.

EJEMPLO 41

10. Una solución de 2,2 g de 7-(1H-tetrazol-1-ilacetamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato sódico en 20 ml de dimetilformamida, a la cual se habían añadido 0,73 g de bromuro de silylo de una vez mientras se agitaba, se agitó a la misma temperatura durante 15. 30 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante otras cinco horas más. Después de la adición de agua, la mezcla de reacción se neutralizó con una solución de bicarbonato sódico y entonces se extractó con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con una solución acuosa 20. saturada de bicarbonato sódico y con agua y se secó sobre sulfato sódico, seguido de la destilación del disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 4,5 g de cristales ligeramente amarillentos, los cuales se recrystalizaron en etanol al 95% para rendir cristales de 7-(1H-tetrazol-1-ilacetamido)-3-5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxi- 25. lato de silylo, p.f. 193-195°C (desc.)

EJEMPLO 42

30. Se disolvieron en 10 ml de dimetilformamida absoluta, mientras se enfriaba a 0-5°C, 2,27 g de ácido 7-(1H-tetrazol-1-ilacetamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio-



- metil)-3-cefem-4-carboxílico y 505 mg de trietilamina. Después de la edición/322 mg de clorometiléter en 2 ml de dimetilformamida, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se dejó reposar durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se extrajo con 200 ml de acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico y se concentró por evaporación dejando un residuo que se lavó con éter para rendir un polvo que se recristalizó en etanol al 95%. Se obtuvieron 1,83 g de 7-(1H-tetrazol-1-ilacetamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato de metoximetilo, p.f. 115-120°C. (desc.).

15. UV: λ tetrahidrofurano al 70%
 mex 266 m μ (E^{1%} 242)
 1cm

EJEMPLO

- Una solución de 908 mg de ácido 7-(1H-tetrazol-1-ilacetamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico y 556 mg de 2,4'-dibromoscetofenona en 4 ml de dimetilformamida absoluta y 4 ml de tetrahidrofurano absoluto, se agitó mientras se enfriaba a 0-5°C, tras lo cual se añadieron, en el espacio de 5 minutos, 2 ml de tetrahidrofurano absoluto que contenían 202 mg de trietilamina. La solución se agitó durante 5 horas a 0-5°C, se dejó reposar durante la noche y se filtró. El filtrado se lavó con dos porciones de 30 ml de agua y se extrajo con 200 ml de acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó con dos porciones de 15 ml de solución saturada de bicarbonato sódico y se secó so-

352625 - 49 -



bre sulfato sódico. Se destiló el disolvente rindiendo un residuo que se lavó con éter. Se obtuvieron 1,045 g del producto de reacción bruto los cuales se res cristalizaron en una mezcla de acetona-metanol para producir cristales puros de 7-(1H-tetrazol-1-ilacetamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato de p-bromobenzoilmetilo, p.f. 179-187°C (desc.)

5. UV: λ_{max} etanol al 95% 261 m μ (E^{1%} 1cm 471)
10. MIC (mcg/ml): E.coli superior a 50; S.aur. 10

Deberá comprenderse que mediante la selección de los materiales de partida adecuados y procediendo de forma similar a como se ha descrito en los ejemplos anteriores, pueden producirse los siguientes compuestos:

15. Acido 7-(1H-tetrazol-1-ilacetamido)-3-(5-metoxi-carbonilmetil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

20. Acido 7-1H-tetrazol-1-ilacetamido)-3-(5-dimetilaminoetilaminocarbonil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

Acido 7-(1H-tetrazol-1-ilacetamido)-3-(5-metoximetil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

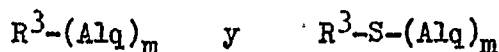
25. Acido 7-(1H-tetrazol-1-ilacetamido)-3-(5-dimetilaminometil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

Acido 7-(1H-tetrazol-1-ilacetamido)-3-(1-metoxycarbonilmetil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico-

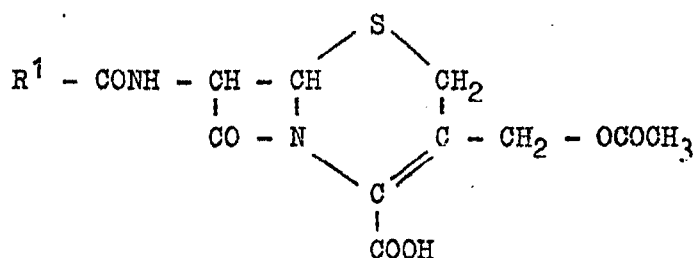
30. Acido 7-(1H-tetrazol-1-ilacetamido)-3-(1-hidroxipropil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.



en la que R¹ es un miembro seleccionado del grupo consistente en



5. en donde R³ es tienilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, piridilo o benzotriazolilo, m es 1 ó 2, Alq es alquileo y R² es triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo o benzoxazolilo, caracterizado porque un ácido 7-(sustituido)acilaminocefalosporánico, de fórmula:



10. en la que R¹ se define como anteriormente, o una sal del mismo, se hace reaccionar con un tiol de fórmula:



en la que R² se define como anteriormente, o una sal de metal alcalino del mismo.

15. 2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar ácido 7-(1H-tetrazol-1-il)-acetamidocefalosporánico, o una sal del mismo, con 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiol, o una sal de metal alcalino del mismo, para obtener ácido 7-(1H-tetrazol-1-il)acetamido-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometilcef-3-em-4-carboxílico.

3^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-

352625

352625⁵²



rizado porque se hace reaccionar ácido 7-(2-tienil)acetamidocefalosporánico, o una sal del mismo, con 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiol, o una sal de metal alcalino del mismo, para obtener ácido 7-(2-tienil)acetamido-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometilcef-3-em-4-carboxílico.

5.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar ácido 7-(1,3,4-tiadiazol-2-iltio)acetamidocefalosporánico, o una sal del mismo, con 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiol, o una sal de metal alcalino del mismo, para obtener ácido 7-(1,3,4-tiadiazol-2-iltio)acetamido-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometilcef-3-em-4-carboxílico.

10.

5ª.- Procedimiento para la preparación de una defaloprina 3,7-disustituida, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15.

Esta Memoria consta de 52hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 23 OCT 1969

FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

I. GONZÁLEZ CUEVO Y MOJER

Abogados