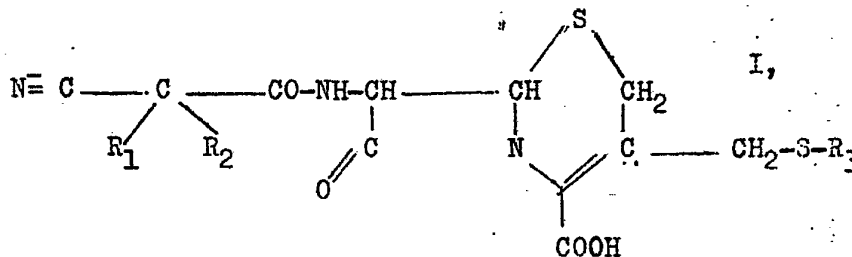




en la que R_1 y R_2 tienen el significado indicado abajo y donde R_3 , entre otros, es un grupo mercapto heterocíclicamente ete-
rizado. Se ha descubierto ahora que compuestos de eficacia fuer-
temente antibiótica son aquellos de fórmula I

5.



10.

en la que R_3 es un resto heterocíclico de carácter aromático
enlazado a través de un átomo de carbono con el azufre, que
contiene como mínimo 2 átomos de nitrógeno y demás otro hete-
roátomo del grupo compuesto por nitrógeno, oxígeno y azufre.

15.

En la fórmula I de arriba son R_1 y R_2 iguales o diferentes; sig-
nifican hidrógeno o restos de hidrocarburo monovalente, en caso
dado sustituidos, o restos heterocíclicos monovalentes, en-
lazados a través de carbono, o juntos un resto hidrocarburo bi-
valente, en caso dado interrumpido por heteroátomos y/o susti-
tuido.

20.

Restos hidrocarburo monovalentes, en caso dado sus-
tituidos son, ante todo, los restos de alquilo inferior, los
restos arilo o aril-alquilo inferior mono- o dicíclicos, espe-
cialmente los restos monocíclicos, tales como fenilo, tolilo o
bencilo, en caso dado sustituidos; restos heterocíclicos mo-
novalentes, en caso dado sustituidos, R_1 o R_2 son, por ejemplo

25.

los restos heterocíclicos mono- o dicíclicos, o los restos
heterocíclico-alquilo inferior, preferentemente aquellos con
5 - 6 átomos de anillo y hasta 3 heteroátomos, especialmente
los restos heterocíclico monocíclicos de carácter aromático

30.

con 5 - 6 átomos de anillo y son átomo de azufre, oxígeno o ni-



trógeno, tales como tienilo, furilo, piridilo, picolilo, pirrilo o correspondientes restos heterociclilo-alquilo inferior, tales como tenilo, furfurilo, piridil(2)-metilo.

- Sustituyentes de éstos restos hidrocarburo alifáticos o anillos aromáticos, aralifáticos o heterocíclicos, son, por ejemplo, uno o varios grupos funcionales, iguales o diferentes tales como grupos hidroxilo, grupos alcoxi inferior o alquilo inferior-mercapto, grupos carboxilo libres o esterificados, grupos amino, grupos nitro, grupos ciano o carbonilo, y especialmente átomos de halógeno o grupos trifluormetilo, y, en el caso de los anillos, también grupos alquilo inferior.
5. 10.

- Restos hidrocarburo bivalentes, en caso dado sustituidos son, por ejemplo, los restos alifáticos, cicloalifáticos o aralifáticos, saturados o insaturados, tales como los restos bivalentes enlazados al oxígeno de correspondientes aldehidos, cetonas o amidas de ácido, especialmente restos hidrocarburo alifáticos o cicloalifáticos, saturados o insaturados, bivalentes en caso dado interrumpidos por heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y/o azufre, y/o sustituidos por grupos funcionales, por ejemplo, por átomos de halógeno, grupos nitro o amino, tales como restos de alquilideno, alquenilideno, cicloalquilideno o cicloalquenilideno, ante todo aquellos con 1 - 8, especialmente 1 - 6 átomos de carbono, tales como metileno y metileno sustituido por 1 ó 2 restos de alquilo inferior o alquenilo inferior, por ejemplo alilideno, etilideno, isopropilideno, butilideno, ciclopentilideno, ciclohexilideno o restos hidrocarburos alifáticos saturados o insaturados, bivalentes sustituidos por restos arilo, tales como los restos fenilalquilideno o fenilalquenilideno, pudiendo también estar sustituidos los restos arilo, por ejemplo, por uno o varios gru-
15. 20. 25. 30.

415467



- 4 -

pos de alquilo inferior alcoxi inferior, nitro o amino y/o átomos de halógeno especialmente un resto bencilideno o fenil-anilideno sustituido, en caso dado, como arriba indicado.

5. Preferentemente significan R_1 y R_2 hidrógeno o un grupo alquilideno con 1 - 6 átomos de carbono tal como arriba mencionado, o bencilideno, en caso dado sustituido, especialmente por átomos de halógeno, grupos alquilo inferior o grupos alcoxi inferior o grupos nitro. Además puede significar R_1 especialmente hidrógeno y R_2 restos de alquilo inferior, fenilo, fenil-alquilo inferior o restos heterociclicos de 5 - 6 miembros, que pueden estar sustituidos como arriba indicados.

10. El resto heterocíclico R_3 muestra 5 a 6, preferentemente 5 átomos de anillo, puede estar sin embargo enlazado con el anillo bencénico condensado a él. Ambos anillos pueden estar sustituidos por restos hidrocarburo alifático, o aromáticos, especialmente restos alquilo inferior, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc.-butilo, restos de alquilo inferior-tio, restos cicloalquilo, tales como ciclopentilo, ciclohexilo, o por restos arilo, tales como fenilo o fenilo sustituido, por ejemplo, por fenilo sustituido por 1 o varios grupos nitro o átomos de halógeno, o grupos alquilo inferior o alcoxi inferior, o por tienilo, especialmente tienilo(2). Como ejemplos del resto heterociclicó se mencionados:

25. 1H-1,2,3-triazol-5-ilo, 1,3,4-triazol-2-ilo, 5-metil-1,3,4-triazol-2-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 1-fenil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-ilo, 4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-etil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-n-butil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-isopropil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-n-butil-1H-tetrazol-5-
- 30.

5. ilo, 1-ciclopentil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-fenil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-p-clorofenil-1H-tetrazol-5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 3-metil-1,2,4-tiazol-5-ilo, 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-metiltio-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-etil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-n-propil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-isopropil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-fenil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo; 1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-etil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-fenil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-p-nitrofenil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-fenil(2)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, tiatriazol-5-ilo, así como correspondientes restos con 6 átomos de anillo.

15. Las sales de los nuevos compuestos son sales metálicas, ante todo aquellos de metales alcalinos y alcalinotérreos de aplicación terapéutica, tales como sales de sodio, potasio, amonio, calcio o sales con bases orgánicas, por ejemplos trietilamina, N-etilpiperidina, dibenciletildiamina, procaina, diisopropilamina, etanolamina. Si el grupo R_3 es básico, se pueden formar sales internas.

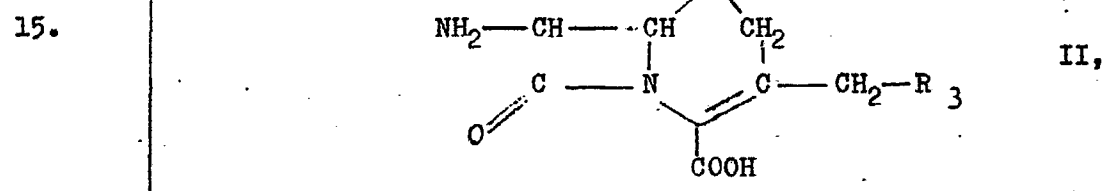
20. Los nuevos compuestos presentan un efecto antibacterial especialmente bueno. Son activos tanto contra bacterias gram-positivas como ante todo contra las gram-negativas, por ejemplo contra *Staphylococcus aureus*, resistente a la penicilina, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhosa* y *Bacterium proteus*, tal como se demuestra también el ensayo con animales, por ejemplo ratones. Se los puede utilizar por lo tanto para la lucha contra infecciones ocasionadas por tales microorganismos, además como aditivos a los piensos, para la conservación de agentes comestibles o como agentes desinfectantes. Especialmente valiosos son los compuestos en los cuales
- 25.
- 30.



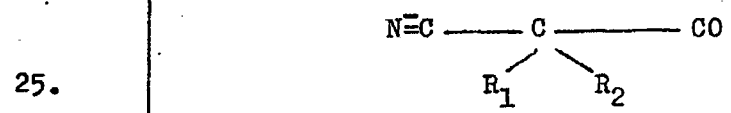
el resto acilo en la posición 7 es un resto cianacetilo, metil-
cianacetilo, fenilcianacetilo, p-clorofenilcianacetilo o tie-
nil(2)-cianacetilo y R₃ un resto tetrazol-5-ilo o 1,3,4-tiadia-
zol-5-ilo en caso dado sustituido en la posición 2.

5. Los compuestos que muestran un grupo alquilideno se
pueden emplear también como productos intermedios para la obten-
ción pura de los compuestos con el resto cianacetilo sin susti-
tuir, ya que el grupo alquilideno se puede disociar hidrolítica-
mente en medio acuoso, especialmente a temperatura más elevada
10. y con pH alcalino.

Los nuevos compuestos se obtienen, si un compuesto
de la fórmula II



20. o un éster o una sal de este compuesto se hace reaccionar con
un agente acilante, que contiene el resto acílico de la fórmu-
la Ia,



30. Si se desea, un compuesto obtenido de la fórmula I,
donde R₁ y R₂ representan ambos hidrógeno, se hace reaccionar
convenientemente en presencia de catalizadores, con un aldehi-
do, cetona o nitrilo, y si se desea, un grupo éster eventual-



- mente presente se disocia, y si se desea, los compuestos obtenidos se convierten en sus sales metilicas, tales como alcalinas o alcalino-térreas, o sales con amoniaco, o bases orgánicas, o de las sales obtenidas se forman los grupos carboxílicos libres o eventualmente las sales internas.
5. Los compuestos utilizados como sustancias de partida son conocidos o pueden ser preparados por métodos en si conocidos.
10. Los compuestos de la fórmula II se obtienen por ejemplo haciendo reaccionar ácido 7-aminocefaloespóránico respectivamente sus sales con un tiol, o respectivamente su sal; también se pueden obtener haciendo reaccionar los ácidos 7-acilamino-cefaloespóránicos, donde "acilo" significa el resto acilo de un ácido carboxílico arbitrario, por ejemplo, acetilo, propionilo, pentanoilo, hexanoilo, fenilacetilo o el resto amino-
15. adipoylo (en cuyo caso el producto de partida es cefaloespórina C) con un tiol o bien su sal, y disociando el resto N-acílico, por ejemplo, como descrito en la patente francesa 1.394.820. La reacción con tiol se efectúa como en la patente
20. belga 617.687 en un disolvente inerte, tal como un alcohol, éter, cetona, amida, N,N-disustituida, por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida, al emplear sales preferentemente en agua o en un disolvente inerte miscible con agua o en una mezcla de agua y uno de estos disolventes, por ejemplo, acetona,
25. metanol, etanol, dioxano, tetrahidrofurano o sus soluciones acuosas, preferentemente en acetona acuosa. La temperatura de reacción asciende a + 15 - 70°C, preferentemente 40 - 60°C. El pH de la solución se mantiene preferentemente entre 5,0 y
30. 7,5. Si es necesario se adiciona un tampón, por ejemplo, un tampón de fosfato o acetato sódico o, cuando el compuesto se



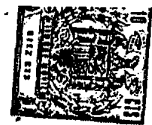
emplea en forma de una sal de metal alcalino, por ejemplo, ácido acético.

5. Como sales metálicas de los tioles se emplean especialmente las sales de metal alcalino, tales como la sal sódica y potásica. Las sales se pueden obtener, por ejemplo, por reacción del tiol con carbonatos, bicarbonatos o hidróxidos de los metales alcalinos.

10. Esteres de compuestos de fórmula II son aquellos en los cuales el grupo carboxilo está esterificado en la posición 4 del anillo dihidrotiazínico. Como el grupo éster, cuando es necesario o deseado, los ésteres que se pueden disociar fácilmente, por ejemplo, solvolíticamente, hidrogenolíticamente, reductivamente o por intercambio nucleófilo o fotolíticamente al ácido carboxílico libre.

15. Reductivamente, por ejemplo, por tratamiento con hidrógeno nascente, se pueden transformar en el grupo carboxilo libre, por ejemplo, ciertos grupos carboxi esterificados, especialmente grupos de carbo-alcoxi inferior en los cuales el alquilo inferior en la posición β contiene átomos de halógeno, especialmente átomos de cloro, y en especial el grupo carbo-2,2,2-tricloroetóxi, así como el grupo carbo-2-yodo-etoxi. Se pueden transformar en el grupo carboxilo libre en forma en sí conocida, preferentemente, al tratar con hidrógeno nascente, bajo condiciones ácidas o neutras, por ejemplo con cinc en presencia
20. de un ácido alcano inferior -carboxílico adecuado, tal como ácido acético, especialmente ácido acético ligeramente diluido, por ejemplo, al 90%, o con una sal metálica fuertemente reductora, tal como acetato de cobalato II en presencia de medios acuosos.
- 25.

30. Un grupo carbo-alcoxi inferior, en el cual el alqui-



- lo inferior en la posición α está poliramificado y/o en la posición α contiene restos de carácter aromático, tales como grupos hidrocarburo aromáticos, en caso dado sustituidos, por ejemplo, restos fenilo, o grupos heterocíclicos de carácter aromáticos, tales como el grupo 2-furilo, por ejemplo, el grupo carbo-terc.-butiloxi, así como el grupo carbo-terc.-pentiloxi, o el grupo carbodifenilmetoxi o el grupo carbo-2-furfuriloxi, así como un grupo carbo-cicloalcoxi donde cicloalquilo significa un resto policíclico, tal como el grupo carbo-adamantiloxi,
5. se puede transformar en el grupo carboxilo libre mediante tratamiento con un agente ácido adecuado, tal como un ácido carboxílico orgánico fuerte, preferentemente un ácido alcano inferior-carboxílico halogenado en primer lugar el ácido trifluoracético.
- 10.
15. Grupos carboxilo esterificados, transformables con facilidad bajo condiciones benignas en el grupo carboxilo libre, son los grupos carboxilo sililizados así como estanilizados. Estos son grupos que se pueden formar al tratar compuestos con grupo carboxilo libre, tales como sales, tales como las sales de metal alcalino, por ejemplo, las sales sódicas
20. del mismo con un agente de sililización adecuado, tal como un haluro trialquilo inferior-silílico, por ejemplo, el cloruro trimetilsilílico, o una N-(tri-alquilo inferior-silil) - N-R_a-N-R_b-amina, donde R_a significa un átomo de hidrógeno
25. o un grupo alquilo inferior y R_b significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo tri-alquilo inferior-sililo (véase, por ejemplo, patente británica Nr. 1.073.530), o con un agente de estanilización adecuado, tal como un óxido de bis-(tri-alquilo-inferior-estaño), por ejemplo, óxido de bis-
30. (tri-n-butyl-estaño) un hidróxido de trialquilo inferior-estaño,

41-5467



5. por ejemplo, el hidróxido trietil-estañoso, un compuesto tri-
alquilo inferior-alcoxi inferior-estañoso, tetraalcoxi inferior-
estañoso o tetra-alquilo inferior-estañoso, o un haluro tri-al-
quilo inferior-estañoso, por ejemplo, el cloruro tri-n-butil-es-
tañoso (véase por ejemplo la publicación de patente holandesa
67/17107). Los productos de partida arriba mencionado con gru-
pos carboxilo sililizados o estanilizados se pueden transfor-
mar en los compuestos deseados con grupo carboxilo libre, por
ejemplo, mediante tratamiento con un agente cededor de hidróge-
no, preferentemente neutro, especialmente agua, o un alcohol,
tal como alcanol inferior, por ejemplo, etanol.

10. La acilación con el resto acílico la se efectúa por
ejemplo mediante un haluro de ácido, por ejemplo cloruro de
ácido o bromuro de ácido, o un anhidrido puro o mixto, por
ejemplo, tal como uno con ácido carbónico monoesterificado,
15. por ejemplo, monoésteres de arilalquilo inferior o alquilo
inferior, tales como ácido benciloxicarbónico, etoxicarbónico
o, preferentemente con ácido acético que muestra uno o varios
grupos atraedores de electrones, por ejemplo, ácido tricloroacé-
20. tico, o con ácidos alcano inferior, poliramificados, tales co-
mo ácido piválico o ácidos alcano- o arensulfónico, por ejemplo,
ácido metanosulfónico o ácido toluenosulfónico o con el ácido
libre mismo en presencia de un agente de condensación, tal como
de un N,N-carbonilditriazol, de un reactivo isoxazólico, de un
25. carbodiimida, por ejemplo, del carbodiimida dicitclohexílico,
o según el método de los ésteres activados, por ejemplo, p-ni-
trofenol, pentaclorofeno, tiofenol o según el método azida u
otros métodos, tales como son conocidos en la síntesis de los
péptidos.

30. Como aldehídos, cetonas o nitrilos son de mencionar,

- por ejemplo, aquellos de carácter alifático, tales como formaldehído, acetaldehído, acetona, metiletacetona, atilbutilcetona, ciclopentanona, ciclohexanona, cicloheptanona, acetonitrilo, tricloroacetonitrilo o trifluoroacetonitrilo, o aquellos de carácter aralifático o aromático con un máximo de 2 anillos
5. que en caso dado pueden estar sustituidos como arriba indicado, por ejemplo, benzaldehído, p-clorobenzaldehído, p-nitrobenzaldehído, cinamonaldehído, salicilaldehído, anisaldehído, vanillina, acetofenona, benzofenona, p-oxiacetofenona, fenil-
10. acetonitrilo, benzonitrilo o nitrilo cinámico.

- Como catalizadores para la reacción con los compuestos carbonilo entran en consideración ante todo las sales especialmente los acetatos de amoniaco o aminas, por ejemplo, acetato amónico, acetato amilamínico, acetato piperidínico acetato trietilamónico, Dowex-3 (base libre y sal de ácido acético), además los compuestos que simultaneamente muestran grupos ácidos y básicos, por ejemplo, p-aminofenol. Como catalizadores se pueden emplear además las sales de los compuestos de fórmula III, donde COR_4 significa el grupo carboxilo, con las bases mencionadas.
- 15.
- 20.

Preferentemente se emplean aquellos productos de partida que conducen a los productos finales mencionados como especialmente eficaces.

- La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento según las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o en las cuales los productos de partida se forman bajo las condiciones de reacción, o en las cuales los com-
- 25.
- 30.



ponentes de reacción se presentan, en caso dado, en forma de sus sales.

5. Los nuevos compuestos se pueden emplear como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos. Estos contienen los compuestos en mezcla con un excipiente orgánico o inorgánico, sólido o líquido, farmacéutico, además para aplicación enteral, topical o parenteral. Para la formación de los mismos entran aquellas sustancias en consideración que no reaccionan con los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo agua, gelatina, lactosa, fécula, alcohol estearílico, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, propilenglicol, polialquilenglicoles, vaselina, colessterina u otros excipientes medicinales conocidos.
10. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar, por ejemplo, como tabletas grageas, ungüentos, cremas, cápsulas o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizados y/o contendrán adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización humectación o emulsión, facilitadores de la solución o sales para variar la presión osmótica o tampones. Asimismo pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Los preparados se obtienen según métodos usuales.
- 15.
- 20.

La invención se describe en los ejemplos siguientes. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

25. En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice se emplean los siguientes sistemas:

Sistema 52A = n-butanol-ácido acético glacial-agua
(67:10:23)

30. Sistema 101A = n-butanol-piridina-ácido acético
glacial-agua (42:24:4:30)



Sistema 102A = éster acético-metil-etil-cetona-ácido fórmico-agua (50:30:10:10).

Las manchas se hacen visibles con spray de yodo.

EJEMPLO 1 :

5. Una solución de 0,94 g de ácido cianacético seco, en 10 ml de tetrahidrofurano se enfría, bajo buena agitación, a -50°C , y se mezcla bajo nitrógeno, con 1,5 ml de trietilamina y 1,2 ml de cloruro tricloroacetílico. Bajo agitación se deja continuar la reacción durante 15 minutos a -50°C .
10. Manteniendo esta temperatura se agrega entonces una solución previamente enfriada de 1,5 g de ácido 7-amino-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxílico y 2,5 ml de trietilamina en 25 ml de cloruro metilénico absoluto y a continuación se agita aún durante 15 minutos a -50°C y durante 30 minutos a -20°C bajo nitrógeno. Después se agita la solución de reacción con 20 ml de fosfato diácido mono potásico acuoso al 10%. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae aún con 50 ml de éster acético. Las fases orgánicas se lavan dos veces, cada una con 50 ml de tampón de fosfato 1-M del pH 5. Se recubren entonces las soluciones acuosas reunidas con 150 ml de éster acético, con ácido clorhídrico diluido se ajusta a un pH de 2,5 se agita y las fases se separan. La fase inferior se satura con sal común y se extrae ulteriormente con otros 100 ml y después con 50 ml de éster acético.
25. Las fases orgánicas se lavan sucesivamente con 2 veces 5 ml de solución de sal común saturada, se seca con sulfato sódico y se filtra a través de una columna de 8 de gel de sílice (\varnothing 20 mm) y se evapora. El residuo se frota con poco éster acético seco, el producto insoluble se filtra en vacío y
30. mediante α -etilhexanoato se transforma en la sal sódica cris-



5. talina del ácido 7-acianacetilamino-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxílico. La sal sódica no presenta un punto de fusión neto, sino que se descompone a aproximadamente 215° bajo coloración parda. El ácido libre funde a 146 - 147° (en tubito de vacío, bajo descomposición). En el espectro UV es $\lambda_{max} = 272 \text{ mm}$ ($\epsilon = 13500$); $[\alpha]_D^{20} = -35^{\circ} \pm 1$ ($c = 1,02$ en agua).

10. En el cromatograma en placa delgada sobre sílica-gel es $Rf_{52A} = 0,36$; $Rf_{101A} = 0,54$; $Rf_{102A} = 0,68$; Rf en éster acético - ácido acético glacial (9:1) = 0,14.

15. El compuesto muestra una elevada actividad contra los microorganismos gram⁺positivos y gram⁻negativos, tanto en administración parenteral como también en aplicación peroral. En ensayos in-vitro (ensayo de dilución) con Staphylococcus aureus se encuentra la concentración inhibidora mínimo (MIC) a 0,01 a 1 γ ; con gérmenes gram⁻negativos, tales como E. Coli, Klebsiella pneumonias o Salmonella tupsosa se encuentra el MIC en el ensayo de dilución de 0,1 a 0,5.

20. El ácido 7-amino-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxílico empleado como producto de partida se puede obtener como sigue:

1.- Acido 7-(D-5-aminoadipoilamino)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxílico.

25. En una solución de 6,42 g de sal sódica del ácido 7-(D-5-aminoadipoilamino)-cefaloesporáico en 112 ml de tampón de fosfato del pH 6,4, se suspenden 2,4 g de 2-metil-1,3,4-tiadiazolin-5-tiona. Después se ajusta mediante adición, gota a gota, de solución 2-N de carbonato sódico, bajo intensa agitación, el pH a 6,6 y se calienta bajo nitrógeno duran-

30.



- te 6 horas a 60°C. Se enfría, se separa por filtración a través de una frita de vidrio G4, el filtrado se mezcla bajo buena agitación con 1,25 litros de acetona y se deja reposar durante varias horas a -15°. El precipitado formado se filtra por succión y se lava con acetona. La sal así obtenida
5. del ácido 7-(D-5-aminoadipoilamino)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxílico muestra al calentarse en tubitos de calcio a partir de 185° una coloración marrón inicial, sinteriza a unos 250° y se descompone a unos 270°. En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice es el
10. $Rf_{101A} = 0,22$ (Ceporina : 0,28).
- 2.- Acido 7-amino-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)metil-cef-3-em-4-carboxílico.
- 6,21 g de la sustancia obtenida bajo 1, secada exhaustivamente se suspenden en 366 ml de cloruro metilénico
15. absoluto y se mezcla con 4,86 ml de piridina absoluta y 11,2 ml de trimetilclorosilano. La suspensión se agita intensamente durante 2 horas a 30°C bajo nitrógeno. Después de agregar 12,2 ml de piridina se enfría la solución de reacción a -20° y en porciones se mezcla con 100 ml de una solución al
20. 8% de pentacloruro de fosforo en cloruro metilénico (temperatura interior no superior a -10°). La solución lechosa se agita durante otros 40 minutos a unos -12°C. Después de volver a enfriar a -20° se vierten en porciones 146 ml de metanol absoluto con lo que la temperatura interior sube a -10°. Se
25. deja terminar de reaccionar durante 30 minutos a esta temperatura y durante otros 30 minutos a +25°.
- Para la hidrólisis se agregan 18,25 ml de ácido fórmico acuoso al 50% y el pH se ajusta a 2,0 mediante adición de trietilamina (aproximadamente 11 ml). Se agita durante
30. te 45 minutos a temperatura ambiente con lo que se forma un

415467

- 16 -



5. precipitado fino. Después se ajusta el pH mediante ulterior adición de trietilamina a 4,0 y la mezcla de reacción se deja durante unas 2 horas en el baño de hielo. El precipitado se separa por filtración en vacío, se lava con poco agua, después con metanol y finalmente con éter. Se obtiene así el ácido 7-amino-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxílico. Este no posee ningún punto de fusión exacto sino que se tinte de color marrón a partir de 180°C y se descompone a unos 220°C.
10. En el cromatograma de capa delgada en gel de sílice es el $Rf_{161A} = 0,35$ (Ceporina : 0,28); $Rf_{52A} = 0,18$ (Ceporina : 0,09).
- EJEMPLO 2:
15. a) 24 g de cinc cristalizada del ácido 7-(D-5-aminoadipoilamino)-cefaloesporánico se suspenden en el tubo de la centrífuga en 240 ml de agua. Después se agregan, bajo intensa agitación y control de pH en pequeñas porciones una solución acuosa al 30% de sulfuro sódico. En el transcurso de 25 - 30 minutos sube el pH de la solución rápidamente de 4,7 hasta
20. unos 8,5 ; después lentamente hasta más de 9. Tan pronto como el pH en aproximadamente 9,4 vuelva a subir rápidamente, se termina la adición (consumo unos 34 ml de solución de sulfuro sódico). La solución de reacción se enfría hacia el final de la operación en el baño de hielo. Después se vuel-
25. ve a reajustar mediante ulterior agitación y enfriamiento mediante goteado de ácido fosfórico acuoso monomolar, el pH a 6,7. Se centrifuga durante 15 minutos a 2000 rpm y se obtienen 235 ml de decantado amarillo. El sedimento blanco se agita en 100 ml de tampón de fosfato del pH 6,4 y se centrifuga
30. de nuevo (decantado amarillo claro, 115 ml). En los decanta-



- dos reunidos se introducen, bajo buena agitación, 10,4 g de 2-metil-1,3,4-tiadiazolin-5-tiona y el pH se ajusta a 6,6 mediante adición en porciones de solución 2-N de carbonato sódico (unos 23 ml). Después se calienta durante 6 horas bajo nitrógeno a
5. 60°. La mezcla de reacción enfriada se filtra a través de una frita de vidrio G4, se mezcla bajo intensa agitación con 4,4 litros de acetona y se deja reposar durante varias horas a -15°. El precipitado, la sal sódica del ácido 7-(D-5-aminoadipoilamino)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxílico,
10. se aísla en la forma descrita en el ejemplo 1 bajo 1.
a) 6 g de sal de cinc cristalizada del ácido 7-(D-5-aminoadipoilamino)-cefaloesporánico se suspenden en un tubo de centrifuga en 60 ml de agua. Después se agrega bajo intensa agitación y control del pH una solución al 15% de fosfato tripotásico en pequeñas porciones, hasta que se haya alcanzado un pH de
15. 9,45 (aumento del pH como bajo a)). Mediante ácido fosfórico monomolar se vuelve a reajustar el pH a 6,7 y se centrifuga como descrito bajo a).
- En los decantados reunidos (74 - 30 ml) se introducen
20. 2,6 g de 2-metil-1,3,4-tiadiazolin-5-tiona y el pH se ajusta mediante solución 2-N de carbonato sódico (unos 11 ml) a 6,6.
Después de calentar durante 6 horas a 60°C bajo nitrógeno, filtración a través de una frita G4 y adición de
25. 1,4 litros de acetona se obtiene como precipitado la sal potásica del ácido 7-(D-5-aminoadipoilamino)-3-(2-metil-1,3,4-tiazol-5-iltio)-metil-cef-3-em-4-carboxílico.
Esta muestra en el cromatograma de capa delgada en gel de sílice en el sistema 101A el mismo valor Rf como la sal sódica.
30. En forma análoga como se ha descrito en el ejemplo 1



se pueden obtener los siguientes compuestos y sus sales sódicas:

ácido 7-cianacetilamino-3-(1-metil-tetrazol-5-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxílico,

5. En el espectro UV es $\lambda_{\max} = 268 \text{ nm}$ ($\epsilon = 11.150$); $[\alpha]_D^{20} = +22^\circ \pm 1^\circ$ (c = 0,99 en agua).

En el cromatograma en placa delgada sobre sílica-gel es $R_{f_{52A}} = 0,28$; $R_{f_{101A}} = 0,54$; $R_{f_{102A}} = 0,76$; Rf en éster acético-ácido acético glacial (9:1) = 0,19.

10. Acido 7-cianacetilamino-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxílico.

En el espectro UV es $\lambda_{\max} = 274 \text{ nm}$ ($\epsilon = 14.750$); $[\alpha]_D^{20} = -3^\circ \pm 1^\circ$ (c = 0,99 en agua).

En el cromatograma en placa delgada sobre sílica-gel es $R_{52A} = 0,47$; $R_{f_{101A}} = 0,62$; $R_{f_{102A}} = 0,84$; Rf en éster acético-ácido acético glacial (9:1) = 0,37.

15. ácido 7-cianacetilamino-3-(2-metiltio-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxílico.

En el espectro UV es $\lambda_{\max} = 274 \text{ nm}$ ($\epsilon = 13.500$); $[\alpha]_D^{20} = -79^\circ \pm 1^\circ$ (c = 0,95 en agua). En el cromatograma en placa del-

20. gada sobre silicagel es $R_{f_{52A}} = 0,40$; $R_{f_{101A}} = 0,45$; $R_{f_{102A}} = 0,78$; Rf en éster acético-ácido acético glacial (9:1) = 0,30.

Acido 7-cianacetilamino-3-(2-metil,3,4-oxadiazol-5-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxílico. En el espectro UV es $\lambda_{\max} = 268 \text{ nm}$ ($\epsilon = 10.500$); $[\alpha]_D^{20} = -57^\circ \pm 1^\circ$ (c = 0,9 en agua).

25. En el cromatograma en placa delgada sobre silicagel es $R_{f_{52A}} = 0,27$; $R_{f_{101A}} = 0,38$; $R_{f_{102A}} = 0,65$; Rf en éster acético-ácido acético glacial (9:1) = 0,18.

Acido 7-cianacetilamino-3-(1,3,4-tiadiazol-5-iltio) metilcef-3-em-4-carboxílico.

30. En el espectro es $\lambda_{\max} = 270 \text{ nm}$ ($\epsilon = 13.150$); $[\alpha]_D^{20} = -14^\circ$



$\pm 1^\circ$ (c = 1,04 en agua).

En el cromatograma en placa delgada sobre silicagel es $Rf_{52A} = 0,31$; $Rf_{101A} = 0,47$; $Rf_{102A} = 0,68$; Rf en éster acético - ácido acético glacial (9:1) = 0,21.

5. Acido 7-cianacetilamino-3-(α -metil-1,2,4-triazol-5-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxílico.

En el espectro es $\lambda_{max} = 267 \text{ nm}$ ($\epsilon = 9900$); $[\alpha]_D^{20} = -11^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1,0 en agua).

10. En el cromatograma en placa delgada sobre silicagel es $Rf_{52A} = 0,31$; $Rf_{101A} = 0,45$; $Rf_{102A} = 0,57$; Rf en éster acético - ácido acético glacial (9:1) = 0,1.

Acido 7-acianacetilamino-3-(1-metil-tetrazol-5-iltio)metilcef-3-em-4-carboxílico.

15. En el espectro UV es $\lambda_{max} = 268 \text{ nm}$ ($\epsilon = 11,150$); $[\alpha]_D^{20} = +22^\circ \pm 1^\circ$ (c = 0,99 en agua).

En el cromatograma en placa delgada sobre silicagel es $Rf_{52A} = 0,28$; $Rf_{101A} = 0,54$; $Rf_{102A} = 0,76$; Rf en éster acético - ácido acético glacial (9:1) = 0,19.

20. Acido 7-(α -fenil- α -cianacetilamino)-3-(1-metil-tetrazol-5-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxílico.

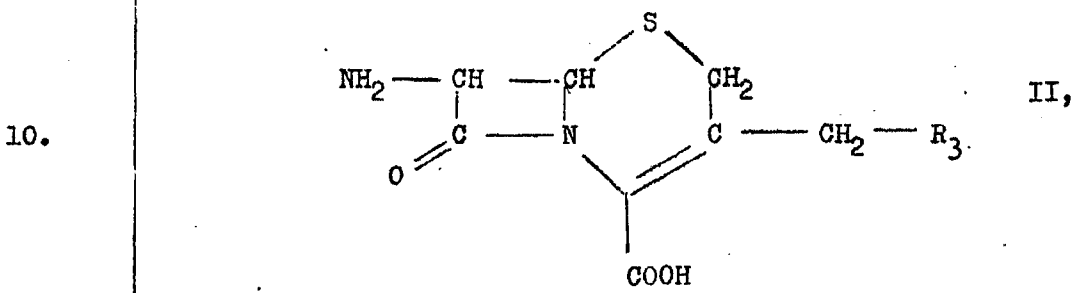
En el cromatograma en placa delgada sobre silicagel es $Rf_{52A} = 0,44$, Rf en éster acético - ácido acético glacial (9:1), distancia de recorrido 16 cm = 0,52.

25. Acido 7-(α -fenil- α -cianacetilamino)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxílico.

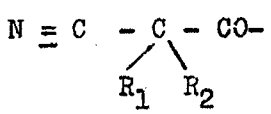
En el cromatograma en placa delgada sobre silicagel es $Rf_{52A} = 0,57$, Rf en éster acético - ácido acético glacial (9:1), distancia de recorrido 15 cm = 0,51.

30. Como comparación : para 7-bromacetil-cefaloesporáico es $Rf_{52A} = 0,51$, Rf en éster acético-ácido acético glacial

5. heterocíclico de carácter aromático, enlazado a través de un átomo de carbono con el azufre, que como mínimo contiene 2 átomos de nitrógeno y además otro heteroátomo seleccionado del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre, los ésteres y sales de estos compuestos, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



15. así como un éster y una sal del mismo, con un agente acilante que contiene el resto acílico de la fórmula Ia



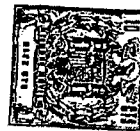
20. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en un compuesto obtenido, que en posición 4 del anillo dihidrotiazínico contiene un grupo éster, este grupo se desdobla.

25. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto obtenido de la fórmula I, donde R₁ y R₂ significan ambos hidrógeno, se hace reaccionar con un miembro del grupo formado por un aldehído, una cetona y un nitrilo.

30. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto obtenido con grupo carboxílico libre en posición 4 del anillo dihidrotiazínico se convierte en



- 415467



un miembro del grupo formado por una sal alcalina y alcalino-térrea y una sal con amoniaco y bases orgánicas.

5. 5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el agente acilante que contiene el resto acilo de la fórmula Ia, es un anhídrido mixto.

6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el agente acilante que contiene el resto acilo de la fórmula Ia, es un anhídrido mixto con ácido tricloroacético.

10. 7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque se preparan miembros del grupo formado por los compuestos de fórmula I y sus sales, donde R_1 y R_2 significan hidrógeno.

15. 8.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque se preparan miembros del grupo formado por los compuestos de fórmula I y sus sales, donde R_1 significa hidrógeno y R_2 un miembro del grupo formado por un resto hidrocarburado y un resto heterocíclico.

20. 9.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque se preparan miembros del grupo formado por compuestos de la fórmula I y sus sales, donde R_1 significa hidrógeno y R_2 un resto alquílico inferior.

25. 10.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque se preparan miembros del grupo formado por compuestos de la fórmula I y sus sales, donde R_1 significa hidrógeno y R_2 un resto fenílico que puede estar sustituido.

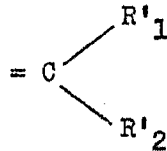
30. 11.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque se preparan miembros del grupo formado por compuestos de la fórmula I y sus sales, donde R_1 significa hidrógeno y R_2 un resto tienilo.

A handwritten signature in black ink, consisting of several stylized, overlapping loops and lines.



12.--Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque se preparan miembros del grupo formado por compuestos de la fórmula I y sus sales, donde R₁ y R₂ significan juntos un resto de fórmula

5.



en la que R'₁ y R'₂ significan alquilo inferior, pudiendo también representar cicloalquilo.

10.

13.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque se preparan miembros del grupo formado por compuestos de la fórmula I y sus sales, donde R₃ significa un resto heterocíclico con 5 átomos de anillo, que puede estar sustituido.

15.

14.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque se preparan miembros del grupo formado por compuestos de la fórmula I y sus sales, donde R₃ significa un resto triazol, que puede estar sustituido.

20.

15.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque se preparan miembros del grupo formado por compuestos de la fórmula I y sus sales, donde R₃ significa un resto tetrazol, que puede estar sustituido.

25.

16.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque se preparan miembros del grupo formado por compuestos de la fórmula I y sus sales, donde R₃ significa tiadiazol, que puede estar sustituido.

30.

17.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque se preparan miembros del grupo formado por compuestos de la fórmula I y sus sales, donde R₃ significa



un resto oxadiazol, que puede estar sustituido.

5. 18.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque se preparan miembros del grupo formado por compuestos de la fórmula I y sus sales, donde R_3 significa un miembro del grupo formado por un resto 1,3,4-tiadiazol y 1,2,4-tiadiazol.
10. 19.- Procedimiento según las reivindicaciones 13 a 18, caracterizado porque el resto heterocíclico está sustituido por alquilo inferior.
20. 20.- Procedimiento según las reivindicaciones 13 a 18, caracterizado porque el resto heterociclilo está sustituido por alquiltio inferior.
15. 21.- Procedimiento según las reivindicaciones 13 a 18, caracterizado porque el resto heterociclilo está sustituido por un miembro del grupo formado por fenilo y fenilo sustituido.
- 22.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque el resto heterociclilo está sustituido por un miembro del grupo formado por ciclopentilo y ciclohexilo.
20. 23.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque se preparan miembros del grupo formado por compuestos de la fórmula I y sus sales, donde R_3 significa 1-metil-tetrazol-5-ilo.
25. 24.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque se preparan miembros del grupo formado por compuestos de la fórmula I y sus sales, donde R_3 representa 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo.
30. 25.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque se preparan miembros de grupo formado por compuestos de la fórmula I y sus sales, donde R_3 significa 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo.



- 26.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque se preparan miembros del grupo formado por compuestos de la fórmula I y sus sales, donde R₃ representa 2-metiltio-1,3,4-tiadiazol-5-ilo.
- 5. 27.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque se preparan miembros del grupo formado por compuestos de la fórmula I y sus sales, donde R₃ representa 2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo.
- 10. 28.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque se preparan miembros del grupo formado por compuestos de la fórmula I y sus sales, donde R₃ representa 1,3,4-tiadiazol-5-ilo.
- 15. 29.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque se preparan miembros del grupo formado por compuestos de la fórmula I y sus sales, donde R₃ representa 3-metil-1,2,4-triazol-5-ilo.
- 20. 30.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque se preparan un miembro del grupo formado por el ácido 7-cianacetil-amino-3-desacetoxi-3-(2-metil-1,3,4-triadiazol-5-iltio)cefalo-esporánico y sus sales.
- 25. 31.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque se prepara un miembro del grupo formado por el ácido 7-cianacetilamino-3-desacetoxi-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-iltio)-cefalo-esporánico y sus sales.
- 30. 32.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque se prepara un miembro del grupo formado por el ácido 7-cianacetilamino-3-desacetoxi-3-(1-metil-tetrazol-5-iltio)-cefalo-esporánico y sus sales.
- 33.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque se prepara un miembro del grupo for-

415467

- 26 -



mado por el ácido 7-cianacetilamino-3-desacetoxi-3-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-iltio)-cefaloesporánico y sus sales.

5. 34.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque se prepara un miembro del grupo formado por el ácido 7-cianacetilamino-3-(2-metiltio-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)-cefaloesporánico y sus sales.

10. 35.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque se prepara un miembro del grupo formado por el ácido 7 cianacetilamino-3-desacetoxi-3-(1,3,4-tiadiazol-5-iltio)-cefaloesporánico y sus sales.

36.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque se prepara un miembro del grupo formado por el ácido 7-cianacetilamino-3-desacetoxi-3-(3-metil-1,2,4-triazol-5-iltio)-cefaloesporánico y sus sales.

15. 37.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido 7-amino-cefaloesporánico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 26 hojas escritas a máquina por una sola cara.

1 JUN. 1973

20.

Madrid,

CIBA-GEIGY A.G.-

D. GOMEZ ACEBO Y MOJER
p. p. Firmados L. Gasta Erazo