

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10 ES	11 21 22	NUM. TRI. 447042	10 A1
		FECHA DE PRESENTACION 14.4.76	

PATENTE DE INVENCION

P.- 62.715
File: 1084-1
Div.

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
139364/73	12.12.73	Japón
1096/74	26.12.73	Japón

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	E07D // A61K	424.770

64 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO CEFALOSPORANICO"

71 SOLICITANTE (S)
FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
No. 3, 4-chome Doshomachi, Higashi-ku, Osaka, Japón

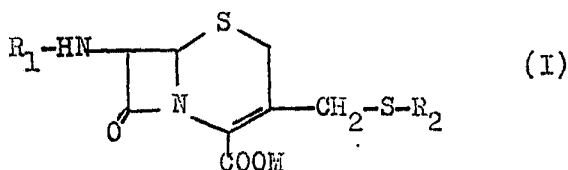
72 INVENTOR (ES)
Takashi Kamiya, Kunihiro Tanaka, Tsutomu Teraji y Keiji Hemmi

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

1 Esta invención se refiere a nuevos derivados de ácido cefalosporánico que poseen una actividad antibacteriana, a procedimientos para la preparación de los mismos, y a una composición de los mismos.

5 Los derivados de ácido cefalosporánico de esta invención se pueden representar por la fórmula general I siguiente:



15 en la cual R_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo acilo, R_2 es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno o que contiene nitrógeno y azufre, sustituido con aminoalcoholo, acilaminoalcoholo o hidroxialcoholo, y M es un átomo de hidrógeno o un catión no tóxico y farmacéuticamente aceptable.

20 El término "acilo" representado por R_1 significa un grupo acilo que se puede derivar de un ácido orgánico carboxílico, tal como un ácido carboxílico alifático saturado o insaturado en el cual la cadena carbonada puede ser recta, ramificada o cíclica y puede estar interrumpida por un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; un ácido carboxílico alifático sustituido con un grupo aromático; un ácido carboxílico alifático sustituido con un grupo aromático-oxi, un ácido carboxílico alifático sustituido con un grupo aromático-tio, un ácido carboxílico alifático sustituido con un grupo heterocíclico, un ácido carboxílico alifático sustituido con un grupo heterocíclico-oxi o un ácido carboxílico ali-

25

30

1 fático sustituido con un grupo heterocíclico-tio en el cual
el ácido carboxílico alifático arriba mencionado está combi
nado con un resto de hidrocarburo aromático o un grupo hete
rocíclico por intermedio, o no, de un átomo de oxígeno o un
5 átomo de azufre; un ácido carboxílico aromático, un ácido
carboxílico heterocíclico, o análogos. Dicho ácido carboxí
lico alifático puede ser ácido fórmico, ácido acético, áci
do propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido pen
tanoico, ácido isopentanoico, ácido pivalico, ácido hexanoi
10 co, ácido ciclohexano-carboxílico, ácido acrílico, ácido cro
tónico, ácido ciclopentilacético, ácido ciclohexilacético,
ácido cicloheptilacético, ácido ciclohexilpropiónico, ácido
ciclohexenilacético, ácido ciclohexadienilacético, ácido
metoxiacético, ácido ciclohexiloxiacético, ácido metiltio-
15 acético, o análogos. El resto de hidrocarburo aromático (es
decir, el grupo aromático) incluido en los ácidos orgánicos
carboxílicos arriba citados puede ser fenilo, naftilo, toli
lo, xililo, mesitilo, cumenilo, o análogos. El grupo hete
rocíclico incluido en los ácidos orgánicos carboxílicos arri
20 ba citados puede ser un resto de un compuesto saturado o in
saturado, y mono- o policíclico que incluye uno o más hete
roátomos, tales como furano, tiofeno, pirrol, pirazol, imi
dazol, triazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, tiadia
zol, oxadiazol, tiatriazol, exatriazol, tetrazol, piridina,
25 pirazina, pirimidina, piridazina, benzotiofeno, benzofurano,
indol, indazol, benzimidazol, benzotiazol, benzotiadiazol,
benzoxazol, purina, quinoleína, isoquinoleína, ftalazina,
naftiridina, quinoxalina, quinazolina, pirrolidina, imida
zolidina, piperidina, puperazina, o análogos. Los restos ali
30 fáticos, restos aromáticos y restos heterocíclicos de estos

1 ácidos orgánicos carboxílicos pueden tener uno o más susti-
tuyentes inertes en cuanto a la reacción del procedimiento
de esta invención, tales como halógeno, hidroxilo, mercapto,
carboxilo, alcoholo, alcoxi, alcoholtio, nitro, sulfo, ami-
5 no, alcoholamino, dialcoholamino, ciano, alcanóilo, aralca-
noílo, aralcanciloxi, arilcarboniloxi, y análogos. Entre es-
tos sustituyentes, los grupos hidroxilo, sulfo, mercapto,
carboxilo y amino pueden protegerse, respectivamente, por
un grupo protector convencional.

10 El término "aminoalcoholo", que es un sustituyen-
te del grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, o nitró-
geno y azufre, significa aminometilo, 1-aminoetilo, 2-amino-
etilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo, 3-aminopropilo, 1-ami-
nobutilo, 2-aminobutilo, 3-aminobutilo, 4-aminobutilo, 5-ami-
15 nopentilo, 6-aminohexilo, 2-aminoisopropilo, 3-aminoisobuti-
lo, y análogos.

El término "acilaminoalcoholo", que es un susti-
tuyente del grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, o ni-
trógeno y azufre, significa un grupo aminoalcoholo sustitui-
20 do con acilo, en el cual el grupo aminoalcoholo hace refe-
rencia al que se ha mencionado arriba y el grupo acilo es el
mismo que se ha representado por R_1 , e incluye un grupo ami-
noalcoholo sustituido con alcóxicarbonilo en el cual el gru-
po alcóxicarbonilo significa metóxicarbonilo, etóxicarboni-
25 lo, propóxicarbonilo, isopropóxicarbonilo, butóxicarbonilo,
isobutóxicarbonilo, terc.butóxicarbonilo, etc.; un grupo
aminoalcoholo sustituido con alcanosulfonilo en el cual el
grupo alcanosulfonilo significa metanosulfonilo, etanosul-
fonilo, propanosulfonilo, isopropanosulfonilo, butanosulfo-
30 nilo, isobutanosulfonilo, terc.butanosulfonilo, pentanosul-

1 fonilo, hexanosulfonilo, etc.; un grupo aminoalcohilo sus-
tituido con N-alcoholcarbamoilo en el cual el grupo N-al-
coholcarbamoilo significa N-metilcarbamoilo, N-etilcarba-
moilo, N-propilcarbamoilo, etc.; un grupo aminoalcohilo sus-
5 tituido con 1-guanidinocarbonilo, y análogos.

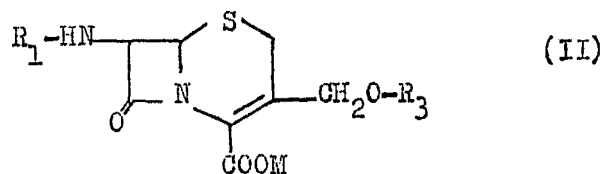
El término "hidroxialcohilo", que es un sustituyente del grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, o ni-
trógeno y azufre, significa hidroximetilo, 1-hidroxietilo,
2-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 3-hi-
10 droxipropilo, 1-hidroxibutilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxi-
butilo, 4-hidroxibutilo, 5-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo,
2-hidroxisobutilo, 3-hidroxisobutilo, y análogos.

El término "grupo heterocíclico que contiene ni-
trógeno" significa un resto de un compuesto mono- o poli-
15 -cíclico que contiene uno o más átomos de nitrógeno tales
como pirrol, imidazol, pirazol, triazol, 1H-tetrazol, 2H-
-tetrazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, in-
dolizina, isoindol, 3H-indol, indol, 1H-indazol, purina,
quinoleína, isoquinoleína, ftalazina, naftiridina, quino-
20 xalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, β -carbolina, benz-
imidazol, y análogos.

El término "grupo heterocíclico que contiene ni-
trógeno y azufre" significa un resto de un compuesto mono-
o poli-cíclico que contiene uno o más átomos de nitrógeno y
25 átomos de azufre tales como tiazol, isotiazol, 1,3,4-tiadia-
zol, 1,2,5-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, benzotiazol, y análo-
gos.

El término "catión no tóxico y farmacéuticamente
aceptable" significa un metal alcalino tal como sodio, po-
30 tasio, y análogos.

1 Los derivados del ácido cefalosporánico (I) que
 constituyen el objeto de la invención se pueden preparar
 haciendo reaccionar ácidos cefalosporánicos sustituidos en
 la posición 7 de la fórmula II:



10 en la cual R_3 es un grupo alcanóilo, y R_1 y R_2 son como se
 ha definido arriba, con un compuesto de tioalcohol hetero
 cíclico que contiene nitrógeno o nitrógeno y azufre, sus-
 tituido con aminoalcoholo, acilaminoalcoholo o hidroxial-
 15coholo, de la fórmula III:



en la cual R_2 es como se ha definido arriba, o una sal de
 metal alcalino del mismo.

25 El término "alcanóilo" representado por R_3 en la
 fórmula (II), significa acetilo, propionilo, butirilo, pen-
 tanoilo, hexanoilo, y análogos.

La sal de metal alcalino del compuesto de tioal-
 30cohol (III) puede ser una sal de sodio, una sal de potasio,
 o análogos.

La reacción de los ácidos cefalosporánicos (II)

1 sustituidos en la posición 7 con los compuestos de tioal-
cohol (III) o las sales de metal alcalino de los mismos se
puede llevar a cabo en un disolvente tal como agua, aceto-
na, cloroformo, nitrobenzeno, dimetilformamida, metanol, eta
5 nol, sulfóxido de dimetilo, o cualquier otro disolvente or
gánico que sea inerte en la reacción, preferiblemente en un
disolvente fuertemente polar. Entre los disolventes, pueden
utilizarse los disolventes hidrófilos en mezcla con agua.
La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un medio
10 aproximadamente neutro. Cuando el compuesto (II) o el com-
puesto de tioalcohol (III) se utiliza en una forma libre,
la reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de
una base tal como hidróxido de metal alcalino, carbonato de
metal alcalino, bicarbonato de metal alcalino, trialcohila-
15 mina, y análogos. La temperatura de reacción no es restric-
tiva, y la reacción se lleva a cabo usualmente a la tempera-
tura ambiente o con calentamiento. El producto de la reac-
ción puede aislarse de la mezcla de reacción por métodos
convencionales.

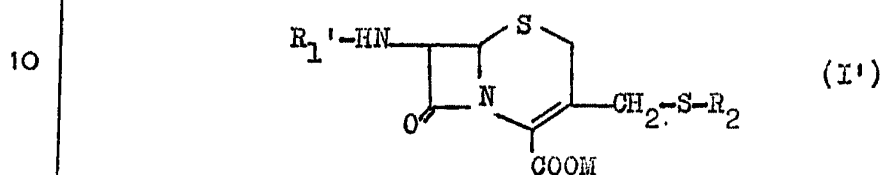
20 Cuando la reacción se lleva a cabo aplicando el
compuesto (II) que tiene un grupo amino como R_1-NH- ó el
compuesto de tioalcohol (III) que tiene un grupo heterocíclico
que contiene nitrógeno, o nitrógeno y azufre, sustituido
con aminoalcohilo, como R_2 , estos grupos amino libres se pue-
25 den proteger por medio de grupos protectores convencionales.
En este caso, el grupo protector del grupo amino se puede se-
parar del producto de la reacción, si es necesario, y este
procedimiento se incluye también en el alcance de la presen-
te invención.

30 La reacción de eliminación del grupo protector del

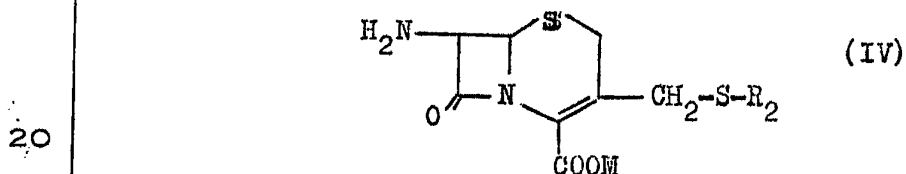
1 grupo amino se puede llevar a cabo por un método convencio-
nal tal como descomposición por ácido, reducción catalítica,
etcétera, el cual se selecciona de acuerdo con la clase del
grupo protector del grupo amino. La descomposición por los
5 ácidos es uno de los métodos más adecuados, y puede aplicar-
se para la eliminación de los sustituyentes tales como benci-
loxycarbonilo, benciloxycarbonilo sustituido, alcoxicarboni-
lo, alcoxicarbonilo sustituido, aralcoxicarbonilo, adamantil-
oxycarbonilo, tritilo, feniltio sustituido, aralcoholideno,
10 alcoholideno sustituido, cicloalcoholideno sustituido, y aná-
logos. El ácido aplicado en la reacción arriba indicada se
selecciona de acuerdo con la clase del grupo protector del
grupo amino, y los ácidos adecuados son ácido fórmico, ácido
trifluoroacético, y análogos, los cuales se evaporan fácil-
15 mente a presión reducida. Cuando la descomposición por áci-
do se lleva a cabo en un disolvente, ocasionalmente se uti-
liza como disolvente un disolvente orgánico hidrofílico,
agua o una mezcla de los mismos. La reducción catalítica se
puede aplicar para la eliminación del grupo protector del
20 grupo amino tal como benciloxycarbonilo, benciloxycarbonilo
sustituido, 2-piridilmetoxycarbonilo, y análogos. El catali-
zador adecuado es paladio, y pueden utilizarse también los
restantes catalizadores utilizados convencionalmente para la
reducción catalítica.

25 El grupo trifluoroacetilo se puede eliminar tra-
tando el producto de la reacción con agua, y los grupos al-
coxicarbonilo sustituido con halógeno y 8-quinoliloxycarbo-
nilo se pueden eliminar tratando el producto de la reacción
con un metal pesado tal como cobre, zinc y similares. La re-
30 acción de eliminación del grupo protector del grupo amino

1 puede llevarse a cabo sin el aislamiento y la purificación
 del producto de la reacción del medio de reacción. Algunos
 de los compuestos buscados como objeto de la invención, áci-
 dos tiometil-3-cefem-4-carboxílicos heterocíclicos que con-
 5 tienen nitrógeno o nitrógeno y azufre, sustituidos en la po-
 sición 3 con aminoalcoholo, acilaminoalcoholo o hidroxialco-
 holo, y sustituidos en la posición 7 con acilamino, de la
 fórmula I':



en la que R_1' es un grupo acilo, y R_2 y M son como se ha de-
 15 finido arriba, se pueden preparar haciendo reaccionar los
 compuestos de la fórmula IV:



en la que R_2 y M son como se ha definido arriba,
 o sus derivados en el grupo amino y/o en el grupo carboxilo,
 con ácidos orgánicos carboxílicos de la fórmula V:

25



en la que R_1' es como se ha definido arriba, o sus deriva-
 dos reactivos en el grupo carboxilo.

30

El derivado en el grupo carboxilo del compuesto

1 (IV) puede ser una sal tal como una sal de magnesio, sal de
calcio, sal de trietilamina, etc.; un éster tal como éster
metílico, éster etílico, éster propílico, éster butílico, es
ter pentílico, éster de trimetilsililo, éster 2-mesiletílico,
5 éster 2-yodoetílico, éster 2,2,2-tricloroetílico, éster ben-
cílico, éster 4-metoxibencílico, éster 4-nitrobencílico, és-
ter de fenacilo, éster de fenetilo, éster de tritilo, éster
difenilmetílico, éster bis(metoxifenil)metílico, éster 3,4-
-dimetoxibencílico, éster (1-ciclopropil)etílico, éster de
10 etinilo, éster 4-hidroxi-3,5-di-terc.butilbencílico, etc.;
una amida activada; un anhídrido de ácido; un haluro de áci-
do, o análogos.

El derivado en el grupo amino del compuesto (IV)
puede ser el producto de la reacción del compuesto (IV) y un
15 compuesto de sililo tal como bis(trimetilsilil)acetamido, o
análogos.

El derivado reactivo en el grupo carboxilo del áci-
do orgánico carboxílico (V) puede ser un haluro de ácido, un
anhídrido de ácido, una amida activada, un éster activado,
20 o análogos. Los ejemplos adecuados pueden ser un cloruro de
ácido, una amida de ácido; un anhídrido de ácido mixto con
un ácido tal como ácido dialcoholfosfórico, ácido fenilfosfó-
rico, ácido difenilfosfórico, ácido dibencilfosfórico, ácido
fosfórico halogenado, ácido dialcoholfosforoso, ácido sulfu-
25 roso, ácido tiosulfúrico, ácido sulfúrico, ácido alcoholcar-
bónico, ácido carboxílico alifático (p. ej. ácido pivalico,
ácido pentanoico, ácido isopentanoico, ácido 2-etilbutírico
o ácido tricloroacético) o un ácido carboxílico aromático
(p. ej. ácido benzoico), o un anhídrido de ácido simétrico;
30 una amida de ácido con imidasol, imidazol sustituido en la

1 posición 4, dimetilpirazol, triazol o tetrazol; o un éster
(p.ej. éster cianometílico, éster metoximetílico, éster vi-
nílico, éster propargílico, éster-p-nitrofenílico, éster
2,4-dinitrofenílico, éster triclorofenílico, éster pentaclo-
5 rofenílico, éster metanosulfenilfenílico, éster fenilazofe-
nílico, tioéster fenílico, tioéster p-nitrofenílico, tioés-
ter carboximetílico, éster piranílico, éster piridílico, éster
piperidílico, tioéster de δ -quinolilo, o un éster de N,N-
-dimetilhidroxilamina, 1-hidroxi-2-(1H)-piridona, N-hidroxi-
10 succinimida ó N-hidroxi-ftalimida), o análogos. El derivado
adecuado se puede seleccionar opcionalmente de entre ellos
de acuerdo con la clase del ácido orgánico carboxílico (V)
que haya de utilizarse en la práctica.

15 La reacción se lleva a cabo usualmente en un di-
solvente tal como acetona, dioxano, acetonitrilo, cloroformo,
cloruro de metileno, cloruro de etileno, tetrahidrofura-
no, acetato de etilo, dimetilformamida, piridina o cualquier
otro disolvente orgánico inerte en la reacción. Entre estos
disolventes, pueden utilizarse disolventes hidrófilos en
20 mezcla con agua.

25 Cuando el ácido orgánico carboxílico (V) se utili-
za en forma del ácido libre o de su sal en esta reacción,
la reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de
un agente de condensación tal como N,N'-diciclohexilcarbodi-
imida, N-ciclohexil-N'-morfolinoetilcarbodiimida, N-ciclo-
hexil-N'-(4-dietilaminociclohexil)carbodiimida, N,N'-dietil-
carbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, N-etil-N'-(3-di-
metilaminopropil)carbodiimida, N,N'-carbonildi(2-metilimida-
30 -zol), pentametenoceteno-N-ciclohexilimina, difenilceten-
o-N-ciclohexilimina, alcoxiacetileno, 1-alcoxi-1-cloroetil-

1 eno, fosfito de trialcohilo, polifosfato de etilo, polifos-
fato de isopropilo, oxiclорuro de fósforo, tricloruro de fós-
foro, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, trifenilfosfi-
na, sal de 2-etil-7-hidroxiбencilsoxazolio, sal intermolecu-
5 lar de hidróxido de 2-etil-5-(m-sulfofenil)isoxazolio, cloru-
ro de (clorometileno)dimetilamonio, y análogos. La sal de
ácido orgánico carboxílico (V) puede ser una sal de metal
alcalino, una sal de metal alcalinotérreo, una sal de amonio,
una sal con una base orgánica tal como trimetilamina, dici-
10 clohexilamina, o análogas.

La reacción se puede llevar a cabo en presencia de
una base tal como un bicarbonato de metal alcalino, trialco-
hilamina, N,N-dialcoholbencilamina, piridina, y análogas.
Cuando la base o el agente de condensación se encuentra en
15 estado líquido, puede utilizarse también como disolvente. La
temperatura de reacción no es restrictiva, y la reacción se
lleva a cabo usualmente con enfriamiento o a la temperatura
ambiente.

20 Algunas clases de los grupos protectores del gru-
po amino en el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno o
nitrógeno y azufre sustituido con aminoalcohilo, represen-
tado por el símbolo R_2 en el compuesto (IV), pueden separar
se en el transcurso de la reacción o del tratamiento poste-
rior para dar directamente el compuesto objeto (I') que tie-
25 ne un grupo amino libre.

Quando el producto de la reacción tiene el grupo
protector del grupo amino, el grupo protector del grupo
amino se puede separar del producto de la reacción, en caso
deseado, aplicando una reacción de eliminación adecuada como
30 se ha mencionado arriba.

1 o sus derivados en el grupo carboxilo. Los derivados en el grupo carboxilo de los compuestos (I''') son como se ha mencionado arriba.

5 El agente de acilación aplicado en la reacción puede ser cualquiera de los ácidos orgánicos carboxílicos (V) mencionados arriba, ácidos orgánicos sulfónicos, ésteres de ácidos carbónicos orgánicos o ácidos carbónicos orgánicos, o tioácidos de los mismos, o derivados reactivos de los mismos, en los cuales los derivados reactivos son como se ha mencionado arriba, y los ácidos sulfónicos orgánicos, ésteres de 10 ácidos carbónicos orgánicos, ácidos carbámicos orgánicos y tioácidos de los mismos pueden tener los mismos restos orgánicos que los de los ácidos orgánicos carboxílicos (V).

15 La reacción de acilación de los compuestos (I''') se puede llevar a cabo en un disolvente tal como benceno, éter, acetona, dioxano, acetonitrilo, cloroformo, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, acetato de etilo, dimetilformamida, piridina, o cualesquiera otros disolventes orgánicos inertes en la reacción de acilación. Entre los disolventes, 20 pueden utilizarse disolventes hidrofílicos en una mezcla con agua. La temperatura de reacción no es restrictiva, y la reacción se lleva a cabo usualmente a la temperatura ambiente o bajo calentamiento. La reacción puede llevarse a cabo en presencia del agente de condensación o la base que se ha mencionado arriba. 25

Todas las sustancias reaccionantes a emplear en los diversos procedimientos de la presente invención pueden ser comercialmente asequibles o se pueden preparar por métodos convencionales bien conocidos en la técnica, o por una 30 diversidad de métodos análogos aplicables a la producción de

1 tales sustancias reaccionantes.

De acuerdo con la presente invención, un precipi-
tado que se forma durante la reacción se separa de la mezcla
de reacción por métodos comúnmente utilizados para este fin,
5 y el producto de reacción resultante puede someterse a los
procedimientos de purificación utilizados habitualmente, por
ejemplo, a recristalización en un disolvente apropiado o en
una mezcla de tales disolventes.

Los compuestos de la presente invención pueden con-
10 vertirse por métodos convencionales de formación de sales a
partir de ácidos en sus sales sustancialmente no tóxicas y
farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, por reacción con
un hidróxido de metal alcalino, un bicarbonato de metal al-
calino, o una base orgánica, prefiriéndose la sal de sodio.
15 El método preferido de preparación de las sales consiste en
disolver el ácido en un disolvente en el cual es insoluble
la sal, y añadir después una solución del compuesto formador
de la sal o una solución de la base a aquél. De este modo,
la sal precipita de la mezcla de reacción.

20 Los compuestos de la presente invención exhiben
una gran actividad antibacteriana e inhiben el crecimiento
de un cierto número de microorganismos, con inclusión de
bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Para su adminis-
tración terapéutica, los compuestos de cofalosporina de
25 acuerdo con la presente invención se utilizan en la forma
de preparaciones farmacéuticas que contienen dichos compues-
tos en mezcla con un excipiente sólido o líquido, orgánico
o inorgánico, y farmacéuticamente aceptable, adecuado para
administración oral o parenteral. Las preparaciones farma-
30 céuticas se pueden encontrar en forma sólida tal como cáp-

1 sulas, tabletas, o cápsulas, o en forma líquida tal como so-
luciones, suspensiones o emulsiones. Si se desea, pueden in-
cluirse en las preparaciones arriba indicadas sustancias
auxiliares, agentes estabilizadores, agentes humectantes o
5 emulsificantes, tampones y otros aditivos utilizados corrien-
temente.

Si bien la dosificación de los compuestos variará
y dependerá también de la edad y estado del paciente, una
dosis simple media de aproximadamente 100 mg, 250 mg y 500
10 mg de los compuestos de acuerdo con la presente invención
ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de las enferme-
dades causadas por infección bacteriana. En general, se pue-
den administrar cantidades comprendidas entre 10 mg y apro-
ximadamente 1000 mg, o incluso más.

15 Los ejemplos que siguen se dan con el fin de ilus-
trar la presente invención:

Ejemplo 1.

Se añadieron ácido 7-amino-3-(5-terc.butoxicarbo-
20 nilaminometil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carbo-
xílico (4,59 g) y bicarbonato de sodio (2,52 g) a una mezcla
de agua (50 ml) y acetona (40 ml), y la mezcla resultante se
agitó a la temperatura ambiente durante 10 minutos. Se aña-
dió a la mezcla solución de acetona (10 ml) que incluía 4-me-
25 til-1,2,5-oxadiazol-3-acetilcloruro (1,926 g) a una tempera-
tura comprendida aproximadamente entre 0 y 3°C durante 20
minutos, y la mezcla se agitó a la misma temperatura duran-
te una hora y luego a la temperatura ambiente durante 1,5
horas. Se separó por destilación la acetona a presión redu-
30 cida de la mezcla de reacción, y se añadió al residuo aceta-

1 to de etilo (150 ml). La solución se ajustó a pH 2 por adición de ácido clorhídrico al 10% enfriando con hielo y agitando, y se separó la sustancia insoluble por filtración. Se separó la capa de acetato de etilo, y se extrajo la capa
5 acuosa remanente con acetato de etilo (50 ml). Se reunieron las soluciones de acetato de etilo, y se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, después de lo cual se secaron sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se añadió al residuo acetona
10 caliente (10 ml). Se separó por filtración la sustancia insoluble. Se purificó el filtrado por cromatografía en columna de gel de sílice [eluyente: acetato de etilo (50 partes) + ácido acético (1 parte)]. El producto obtenido se añadió a metanol (10 ml), y se agitó la solución durante una hora.
15 La sustancia insoluble se obtuvo por filtración, se lavó con metanol y luego con éter para dar ácido 7-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)-acetamido-3-(5-terc.butoxicarbonilaminometil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefen-4-carboxílico (1,65 g), p.f. 154,5 a 156°C (descomp.).

20

Espectro infrarrojo:

ν Nujol cm^{-1} : 3340, 1775, 1710 (punto de inflexión)
máx 1690, 1660

Espectro de resonancia magnética nuclear:

25

δ (SODM- d_6) partes por millón: 1,4(9H,s), 2,34(3H,s), 3,72(2H, s ancho), 3,92(2H,s), 4,23, 4,60(2H,AB-q, J=14Hz), 4,48(2H,d, J=6Hz), 5,13(1H,d, J=4,5Hz), 5,69(1H,d,d, J=4,5Hz, 7,5Hz), 7,67(1H, s ancho), 9,38(1H,d, J=7,5Hz).

30

Se añadió el ácido 7-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-

1 -il)-acetamido-3-(5-terc.butoxicarbonilaminometil-1,3,4-tia
diazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (1,5 g), arriba
obtenido, a ácido fórmico de concentración comprendida entre
5 98 y 100% (8 ml), y se agitó la solución a la temperatura am
biente durante 3 horas. Se separó por destilación el ácido
fórmico a presión reducida de la mezcla de reacción. Se pul-
verizó el residuo por tratamiento con acetato de etilo. Se ob-
tuvo un precipitado que se separó por filtración, y se lavó
con acetato de etilo y luego con éter para dar el ácido 7-(4-
10 -metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)-acetamido-3-(5-aminometil-1,3,4-
-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (1,272 g). Se
añadió este producto a acetonitrilo (26 ml). Se añadió agua
(1,3 ml) a la solución gota a gota a la temperatura ambiente
con agitación, y la mezcla se agitó a la temperatura ambien-
15 te durante 2 horas. Los cristales se recogieron por filtra-
ción con succión, y se lavaron con acetonitrilo y luego con
éter. Se añadieron los cristales a metanol (10 ml), y la mez-
cla se agitó a dicha temperatura ambiente durante una hora.
Los cristales se recogieron por filtración, y se lavaron con
20 metanol y luego con éter para dar el producto purificado
(1,106 g), p.f. 171 a 173°C (descomp.).

Espectro infrarrojo:

✓ Nujol cm^{-1} : 3250, 1760, 1660
máx

25 Espectro de resonancia magnética nuclear:

∫ ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$) partes por millón: 2,40(3H, s),
3,42, 3,84(2H, AB-q, J=17,5Hz), 4,03(2H, s), 4,07,
4,54(2H, AB-q, J=14Hz), 4,60(2H, s), 5,14(1H, d,
J=4,5Hz), 5,66(1H, d, J=4,5Hz).

1 Ejemplo 2

Una mezcla de dimetilformamida (0,85 g) y cloruro de tionilo (1,95 g) se calentó a una temperatura comprendida entre 40 y 50°C durante 30 minutos, y el exceso de cloruro de tionilo se separó por destilación a presión reducida. 5 El residuo se suspendió en cloruro de metileno (20 ml). Se añadió a la suspensión ácido D-mandélico (0,84 g) a una temperatura comprendida aproximadamente entre -5 y -10°C, en una sola vez. Después de agitar la mezcla a la misma temperatura durante 15 minutos, se añadió gota a gota a la mezcla solución de cloruro de metileno (3 ml) que contenía tri 10 etilamina (1,11 g), a una temperatura comprendida aproximadamente entre -50 y -60°C durante 10 minutos. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió 15 a la solución una solución de ácido 7-amino-3-(5-terc.butoxi carbonilaminometil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (2,30 g), N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (2,0 g) y cloruro de metileno (20 ml) a una temperatura comprendida aproximadamente entre -50 y -60°C, en una sola vez. Se 20 agitó la mezcla a la misma temperatura durante 4 horas, y luego a la temperatura ambiente durante una hora. Se separó por destilación a presión reducida el cloruro de metileno de la mezcla de reacción. El residuo se disolvió en una mezcla de acetato de etilo (150 ml), acetona (50 ml) y ácido clorhídrico al 5% (50 ml). Se separó la capa acuosa y se extrajo 25 dos veces con acetato de etilo arriba obtenida, y se lavó el todo con agua, después de lo cual se secó sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar un polvo. Se disolvieron el polvo y bicarbonato de sodio 30 (3 g) en una mezcla de agua (50 ml) y acetona (20 ml), y la

1 solución se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas,
evaporándose después la acetona. La capa acuosa así obtenida
se lavó con éter, se ajustó a pH 1, y se extrajo con acetato
5 de etilo. El extracto se lavó con agua y se secó sobre sul-
fato de magnesio, y se evaporó el acetato de etilo a pre-
sión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en
columna de gel de sílice, para dar el ácido 7-(D-mandelamido)-3-(5-terc.butoxicarbonilaminometil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (1,32 g), p.f. 115 a 121°C
10 (descomp.).

Espectro infrarrojo:

V) Nujol cm^{-1} : 3350, 1780, 1710 (punto de in-
máx flexión), 1690

Espectro de resonancia magnética nuclear:

15 δ (SODM- d_6 + D_2O) partes por millón: 1,39(9H,s),
3,62(2H, s ancho), 4,28, 4,51(2H,AB-q, J=14Hz),
4,49(2H,s), 5,04(1H,d, J=5Hz), 5,13(1H,s), 5,65
(1H,d, J=5Hz), 7,20-7,50(5H,m).

20 El ácido 7-(D-mandelamido)-3-(5-terc.butoxicarbo-
nilaminometil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-car-
boxílico (800 mg) arriba obtenido se disolvió en ácido fórmico (4 ml), y la solución se agitó a la temperatura ambien-
te durante 2 horas. El ácido fórmico se separó por destila-
ción a presión reducida de la mezcla de reacción, y el re-
25 siduo se pulverizó por tratamiento con acetonitrilo. El pre-
cipitado formado se separó por filtración y se lavó con
acetonitrilo y luego con éter para dar el ácido 7-(D-mande-
lamido)-3-(5-aminometil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-ce-
fem-4-carboxílico (620 mg), p.f. 168 a 173°C (descomp.).

30 Espectro infrarrojo:

1 ν Nujol cm^{-1} : 3300 (ancho), 1765, 1670, 1600
máx (ancho)

Espectro de resonancia magnética nuclear:

5 \int ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$) partes por millón: 3,18(1H, d, J=18Hz), 3,65(1H, d, J=18Hz), 4,00(1H, d, J=14 Hz), 4,49(1H, d, J=14Hz), 4,58(2H, s), 5,01(1H, d, J=5Hz), 5,33(1H, s), 5,64(1H, d, J=5Hz), 7,20 -7,60(5H, m).

Ejemplo 3

10 Una mezcla de dimetilformamida (2,42 g) y cloruro de tionilo (5,85 g) se calentó a 40-50°C durante 30 minutos. El exceso de cloruro de tionilo se separó por destilación a presión reducida, y el residuo se suspendió en cloruro de metileno (60 ml). Se añadió a la suspensión ácido

15 2-tienil-DL-glicólico (2,61 g), en una sola vez a temperatura comprendida aproximadamente entre -5 y -10°C, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añadió gota a gota solución de trietilamina (3,33 g) en cloruro de metileno (10 ml) a la mezcla arriba indicada a una

20 temperatura comprendida aproximadamente entre -50 y -60°C durante 10 minutos, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió a la mezcla, en una sola vez, una solución de ácido 7-amino-3-(5-terc.butoxicarboxilaminometil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (6,9 g), N,O-bis-(trimetilsilil)acetamida (6,1 g)

25 y cloruro de metileno (60 ml) a una temperatura comprendida aproximadamente entre -50 y -60°C. Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 4 horas y luego a la temperatura ambiente durante una hora. El cloruro de metileno se

30 separó por destilación de la mezcla de reacción. El residuo

1 se disolvió en una mezcla de acetona (50 ml) y agua (30 ml),
y la solución se vertió en acetato de etilo (300 ml). La ca
pa de disolvente orgánico se separó, se lavó con ácido clor
hídrico al 5% y con agua, respectivamente, y se secó sobre
5 sulfato de magnesio. La solución se trató con polvo de car
bón vegetal activado, y el disolvente se evaporó a presión
reducida para dar un polvo (7,36 g). Se disolvieron el pol
vo y bicarbonato de sodio en una mezcla de acetona (50 ml) y
agua (150 ml). La solución se agitó a la temperatura ambien
10 te durante 4 horas. Se añadió a la solución acetato de eti
lo (400 ml), y se ajustó la mezcla a pH 1 con ácido clorhí
drico al 10%, con enfriamiento. Se separó la capa acuosa, y
se extrajo dos veces con acetato de etilo (150 ml). Se reu
nieron el extracto y la capa de acetato de etilo arriba ob
15 tenida, se lavaron con agua y se secaron después sobre sul
fato de magnesio.

Se evaporó el disolvente, y se purificó el resi
duo por cromatografía en columna de gel de sílice para dar
el ácido 7-(2-tienil-DL-glicolamido)-3-(5-tercibutoxicarbo
20 nilaminometil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefam-4-car
boxílico (1,50 g), p.f. 119 a 125°C (descomp).

Espectro infrarrojo:

25 ν Nujol cm^{-1} : 3350, 1780, 1710 (punto de infle
máx xión), 1690

Espectro de resonancia magnética nuclear:

30 δ (SODM- d_6 + D_2O) partes por millón: 1,40(9H,s),
3,59(2H, s ancho), 4,20, 4,47 (2H,AB-q, J=14Hz),
5,01(1H,d, J=5Hz), 5,24(1/2H,s), 5,28(1/2H,s),
5,56(1H,d, J=5Hz), 6,80-7,35(3H,m).

1 El ácido 7-(2-tienil-DL-glicolamido)-3-(5-terc.bu
toxicarbonilaminometil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-ce-
fem-4-carboxílico (1,35 g) obtenido arriba se disolvió en
5 ácido fórmico (8 ml), y la solución se agitó a la tempera-
tura ambiente durante 2 horas. Se separó el ácido fórmico por
destilación a presión reducida de la mezcla de reacción. Se
añadió el residuo a acetonitrilo, y la mezcla se agitó a la
temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado produci-
do se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo y éter
10 respectivamente, y se secó luego para dar el ácido 7-(2-tie-
nil-DL-glicolamido)-3-(5-aminometil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio-
metil-3-cefem-4-carboxílico (1,14 g), p.f. 173 a 175°C (des-
comp.).

Espectro infrarrojo:

15 ν Nujol cm^{-1} : 3300 (ancho), 1768, 1675, 1600 (an-
cho)
máx cho)

Espectro de resonancia magnética nuclear:

20 δ ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$) partes por millón: 3,35-3,80(2H,
m), 3,90-4,60(2H,m), 4,63(2H,s), 5,05(1H,d, J=5
Hz), 5,70(1H,s), 5,73(1H,d, J=5Hz), 6,90-7,50
(3H,m).

Ejemplo 4

Se añadió gota a gota una solución de cloruro de
pivalilo (1,45 g) en acetona seca (5 ml), a una solución de
25 ácido 3-(2-tienil)-3-(terc.butoxicarbonilamino-DL-propiónico
(3,25 g), trietilamina (1,21 g) y acetona seca (60 ml) a una
temperatura comprendida aproximadamente entre -10 y -15°C du-
rante 20 minutos, y la mezcla se agitó a la misma temperatu-
ra durante una hora. Por otra parte, se disolvieron ácido 7-
30 -amino-3-(5-terc.butoxicarbonilaminometil-1,3,4-tiadiazol-2-

1 -il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (4,5 g) y trietilamina
(3,03 g) en una mezcla de agua (15 ml) y acetona (60 ml),
y se añadió de una sola vez esta solución a la solución arri-
ba obtenida, a una temperatura comprendida aproximadamente
5 entre -50 y -60°C. Se agitó la mezcla a la misma temperatu-
ra durante 1,5 horas, y luego a la temperatura ambiente du-
rante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción (50
ml), y se evaporó la acetona. Se añadió acetato de etilo a
la capa acuosa remanente, y se ajustó a pH 1 con ácido clor-
10 hídrico al 10%. La sustancia insoluble se separó por filtra-
ción, y la capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de
etilo (100 ml) dos veces. Se reunieron el extracto y la capa
de acetato de etilo arriba obtenida, se lavaron con ácido
clorhídrico al 5% y con agua, respectivamente, y se secaron
15 después sobre sulfato de magnesio. Se separó el acetato de
etilo de la solución por destilación a presión reducida, y
el residuo se lavó con éter para dar el ácido 7- $\sqrt{3}$ -(2-tie-
nil)-3-terc.butoxicarbonilamino-DL-propionamido7-3-(5-terc.
butoxicarbonilaminometil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-
20 -cefem-4-carboxílico (4,96 g), p.f. 145 a 149°C (descomp.).

Espectro infrarrojo:

$\sqrt{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 3350, 1780, 1710 (punto de infle-
máx xión), 1690, 1660 (punto de infle-
xión)

25

Espectro de resonancia magnética nuclear:

δ (SODM-d₆ + D₂O) partes por millón: 1,38(18H, s),
2,60-2,90(2H, m), 3,60(2H, s ancho), 4,30-4,55
(2H, m), 4,50(2H, s), 4,90-5,30(2H, m), 5,50-5,70
(1H, m), 6,45-6,85(3H, m).

30

1 El ácido 7- $\overline{3}$ -(2-tienil)-3-terc.butoxicarbonil-
 amino-DL-propionamido $\overline{7}$ -3-(5-terc.butoxicarbonilaminometil-
 1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (2,0 g)
 arriba obtenido se disolvió en ácido fórmico (15 ml), y la
 5 solución se agitó a la temperatura ambiente durante 3,5 ho-
 ras. Se separó el ácido fórmico de la mezcla de reacción
 por destilación a presión reducida, y el residuo se pulve-
 rizó por tratamiento con acetonitrilo. El precipitado for-
 mado se recogió por filtración y se suspendió en una mezcla
 10 de acetonitrilo (70 ml) y agua (1,4 ml). La suspensión se
 agitó durante 2 horas y se filtró para dar el ácido 7- $\overline{3}$ -
 (2-tienil)-3-amino-DL-propionamido $\overline{7}$ -3-(5-aminometil-1,3,4-
 -tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (1,2 g), p.f.
 183 a 187°C (descomp.).

15 Espectro infrarrojo:

\vee Nujol cm^{-1} : 1770, 1660, 1580 (ancho)
 máx

Espectro de resonancia magnética nuclear:

(D₂O + DCl) partes por millón: 3,34(2H,s, J=8Hz), 3,72(2H, s ancho), 4,40(2H, s ancho),
 20 4,78(2H,s), 5,15(1H,d, J=5Hz), 5,22(1H,t, J=8Hz), 5,55(1/2H,d, J=5Hz), 5,62(1-2H,d, J=5Hz),
 7,00-7,65(3H,m).

Ejemplo 5

25 Se disolvió el ácido 7-amino-3-(5-hidroximetil-
 -1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (1,8 g)
 en una mezcla de agua (40 ml), acetona (40 ml) y bicarbona-
 to de sodio (1,26 g).

30 Por otra parte, se disolvió ácido 2-(metiltio)acé-
 tico (1,06 g) en una solución (5 ml) en cloruro de tionilo.

1 Se agitó la solución a la temperatura ambiente durante 30 minutos, y luego a una temperatura comprendida entre 40 y 50°C durante 5 minutos. El exceso de cloruro de tionilo se separó por destilación a presión reducida. El cloruro de 2-
5 -(metiltio)acetilo así obtenido se disolvió en acetona seca (5 ml). La solución de acetona se añadió gota a gota a la solución obtenida arriba a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C durante 15 minutos. Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante una hora, y luego a la temperatura
10 ambiente durante una hora. Se separó la acetona de la mezcla de reacción por destilación a presión reducida. Se lavó el residuo con acetato de etilo, y se añadió luego acetato de etilo (200 ml) al residuo. Se ajustó la solución a pH 1,5 con ácido clorhídrico al 10%, y se separó la capa de acetato de etilo. La capa acuosa remanente se extrajo con acetato de etilo (100 ml) cuatro veces. Se reunieron los extractos de acetato de etilo, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de
15 magnesio, después de lo cual se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el ácido 7-(metiltio-acetamido-3-(5-hidroximetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (1,91 g), p.f. 134 a 139°C (descomp.).

Espectro infrarrojo:

25 $\nu_{\text{máx}}^{\text{máx}}$ cm^{-1} : 3500, 3300, 1780, 1710, 1660

Espectro de resonancia magnética nuclear:

30 δ ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$) partes por millón: 2,20 (3H, s), 3,37 (2H, s), 3,42 (1H, d, $J=13\text{Hz}$), 3,84 (1H, d, $J=13\text{Hz}$), 4,08 (1H, d, $J=13\text{Hz}$), 4,58 (1H, d, $J=13\text{Hz}$), 5,01 (2H, s), 5,14 (1H, d, $J=4,5\text{Hz}$), 5,67 (1H, d,

1 J=4,5Hz).

Se obtuvieron los compuestos siguientes de una ma
nera similar a los ejemplos anteriores.

- 5 6. Acido 7-(2-tienil)acetamido-3-(5-aminometil-
-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-car
boxílico p.f. 198 a 202°C (descomp.).
7. Acido 7-(1H-tetrazol-1-il)acetamido-5-(3-acc
tamidometil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-
-cefem-4-carboxílico,
10 p.f. 151 a 144°C (descomp.)
8. Acido 7-(2-tienil)acetamido-3-(5-acetamido-
metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-
-4-carboxílico
p.f. 146 a 151°C (descomp.)
- 15 9. Acido 7-(1H-tetrazol-1-il)acetamido-3-(5-terc-
butoxicarbonilaminometil-1,3,4-tiadiazol-2-
-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico
p.f. 192 a 196°C (descomp.)
- 20 10. Acido 7-fenilacetamido-3-(5-aminometil-1,3,4-
-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxíli
co
p.f. 208 a 210°C (descomp.)
- 25 11. Acido 7-(1H-tetrazol-1-il)acetamido-3-(5-ami
nometil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-ce-
fem-4-carboxílico
p.f. 193 a 198°C (descomp.)
- 30 12. Acido 7-(1H-tetrazol-1-il)acetamido-3-⁵-(2-
-aminoetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il⁷tiometil-3-
-cefem-4-carboxílico
p.f. 187 a 191°C (descomp.)

- 1 13. Acido 7-(2-tienil)acetamido-3- ζ 5-(2-amino
etil)-1,3,4-tiadiazol-2-il ζ tiometil-3-ce-
fem-4-carboxílico
p.f. 177 a 179°C (descomp.)
- 5 14. Acido 7-metiltioacetamido-3-(5-aminometil-
-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-car-
boxílico
p.f. 201 a 205°C (descomp.)
- 10 15. Acido 7-(1H-tetrazol-1-il)acetamido-3- ζ 1-(2-
-aminoetil)-1H-tetrazol-5-il ζ tiometil-3-ce-
fem-4-carboxílico
p.f. 173 a 176°C (descomp.)
- 15 16. (1) Acido 7-(2-tienil)acetamido-3- ζ 1-(2-terc-
-butoxicarbonilaminoetil)-1H-tetrazol-5-
-il ζ tiometil-3-cefem-4-carboxílico
p.f. 88 a 93°C (descomp.)
(2) Acido 7-(2-tienil)acetamido-3- ζ 1-(2-ami-
noetil)-1H-tetrazol-5-il ζ tiometil-3-ce-
fem-4-carboxílico
p.f. 158 a 162°C (descomp.)
- 20 17. Acido 7-(2-tienil)acetamido-3- ζ 5-(2-hidroxietil)
-1,3,4-tiadiazol-2-il ζ tiometil-3-cefem-4-car-
boxílico
p.f. 84 a 88°C (descomp.)
- 25 18. Acido 7-(1H-tetrazol-1-il)acetamido-3- ζ 5-(2-
-hidroxietil)-1,3,4-tiadiazol-2-il ζ tiometil-3-
-cefem-4-carboxílico
p.f. 111 a 116°C (descomp.)
- 30 19. Acido 7-(2-tienil)acetamido-3-(5-hidroxime-
til-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-

1 -carboxílico

p.f. 84 a 87°C (descomp.)

20. Acido 7-(1H-tetrazol-1-il)acetamido-3-(5-hi-
droximetil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-ce-
5 fem-4-carboxílico

p.f. 179 a 187°C (descomp.)

21. Acido 7-metiltioacetamido-3-(5-acetamidoc-
til-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-
-carboxílico

10 p.f. 145 a 150°C (descomp.)

22. Acido 7-(2-tienil)acetamido-3-(5-metilamino
metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-
-4-carboxílico

p.f. 139 a 145°C (descomp.)

15 23. Acido 7-metiltioacetamido-3-(5-N-terc-butoxi
carbonilglicinamidometil-1,3,4-tiadiazol-2-
-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico

p.f. 90 a 95°C (descomp.)

20 24. Acido 7-metiltioacetamido-3-(5-(3-metilureido
metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-
-4-carboxílico

p.f. 177 a 179°C (descomp.)

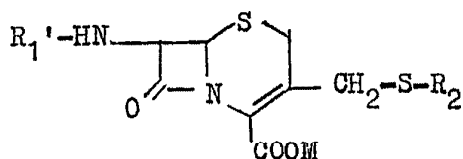
25

30

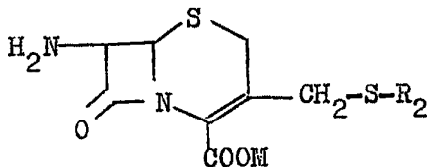
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

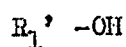
1ª.- Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados del ácido cefalosporánico de la fórmula:



en la que R_1' es un grupo acilo, R_2 es un grupo heterocíclico sustituido con aminoalcoholo, acilaminoalcoholo o hidroxialcoholo, que contiene nitrógeno o nitrógeno y azufre, y N es un átomo de hidrógeno o un catión no tóxico y farmacéuticamente aceptable, que comprende hacer reaccionar ácidos tiometil-3-cefem-4-carboxílicos heterocíclicos sustituidos con amino en la posición 7 y sustituidos con aminoalcoholo, acilaminoalcoholo o hidroxialcoholo en la posición 3, que contienen nitrógeno o nitrógeno y azufre, de la fórmula:



1 en la que R_2 y M son como se ha definido arriba, o sus derivados en los grupos carboxilo y/o amino, en los cuales el resto amino del grupo aminoalcoholo está protegido, con ácidos orgánicos carboxílicos de la fórmula:



5
10 en la que R_1' es como se ha definido arriba, o sus derivados reactivos en el grupo carboxilo, y separar el grupo protector del grupo amino del producto de la reacción, si se desea.

15 2ª.- Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados del ácido cefalosporánico.

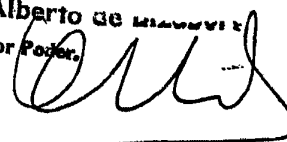
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

20 Madrid, 04 ABR. 1976

P.A.

Alberto de M...
Por Poder.



25

30

EEL.