



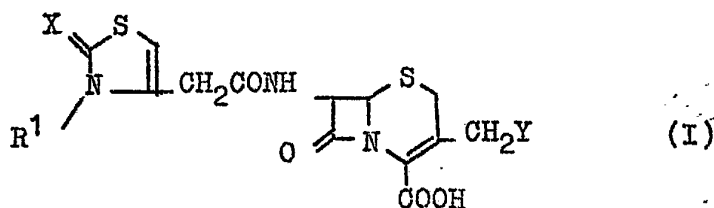
(18) ES	(11) NUMERO	(10) A 1
	(21) 452.476	
	(22) FECHA DE PRESENTACION	
	16-10-1976	

PATENTE DE INVENCION

P.- 64.198.
MFP-829
TAKEDA Div. II

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
42574/74	15-4-74	Japón
82623/74	17-7-74	"
131381/74	13-11-74	"
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A61K	433.302
(54) TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA OBTENER DERIVADOS DE CEFALOSFORINA"		
(71) SOLICITANTE (S)		
TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka, Japón		
(72) INVENTOR (ES)		
Mitsuo Numata, Isao Minamida, Masayoshi Yamaoka, Mitsuru Shiraishi y Toshio Miyawaki		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		

1 Esta invención se refiere a nuevos derivados de
 2 cefalosporina que tienen nuevos grupos acilo en la posición
 3 7, y a preparaciones de los mismos. Más particularmente, es
 4 ta invención se refiere a derivados de 7-[2-(2-exo-sustitui
 5 do-4-tiazolin-4-il)acetamido]-cefalosporina de la fórmula:



15 en la que R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alchilo;
 X es un átomo de oxígeno o de azufre o un grupo de la fórmu
 la NR^2 (en la que R^2 es hidrógeno o un grupo alcohilo y, en
 el caso de ser alcohilo, éste puede formar un anillo junto
 con R^1), Y es un grupo acetoxi o un grupo de la fórmula SR^3
 (en la que R^3 es un grupo heterocíclico que contiene nitró-
 geno), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,
 y se refiere también a procedimientos para la producción de
 20 los mismos.

25 Hasta ahora, los estudios acerca de los derivados
 de cefalosporina sintética han estado dirigidos a la conver
 sión del ácido 7-aminocefalosporánico en diversos derivados
 acilados en la posición 7 ó en derivados en el grupo aceto-
 xi de la posición 3, con objeto de sintetizar compuestos
 que posean, o bien un amplio espectro antibacteriano o un
 espectro antibacteriano específico. Sin embargo, estos deri
 vados de cefalosporina bien conocidos no son todavía satis-
 factorios en actividades antimicrobianas contra una gran di
 versidad de microorganismos. Por tanto, se busca todavía un
 30

1 compuesto que posea un espectro antimicrobiano amplio o específico y que sea efectivo incluso a una concentración más baja.

5 Se ha encontrado ahora que los nuevos derivados de cefalosporina representados por la fórmula (I) arriba indicada tienen espectros antimicrobianos más amplios en comparación con los de las cefalosporinas conocidas. Por ejemplo, los derivados de cefalosporina (I) son antibióticos de cefalosporina deseables, que tienen un espectro antimicrobiano
10 poderoso y amplio especialmente contra bacterias gram-negativas tales como Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus vulgaris y Proteus morganii, exhibiendo una actividad inhibidora mayor en comparación con las cefalosporinas conocidas.

15 Haciendo referencia ahora a la fórmula (I) anterior, R^1 representa hidrógeno, o un grupo alcohol tal como metilo, etilo, o análogos. X representa oxígeno, azufre o un grupo designado por NR^2 , donde R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol tal como los mencionados arriba a modo de ejemplo y, en el caso de un grupo alcohol, éste puede constituir un anillo junto con R^1 . El sustituyente
20 Y representa un grupo acetoxi o un grupo designado por la fórmula $-SR^3$. R^3 representa un grupo heterocíclico nitrogenado que contiene no menos de un átomo de nitrógeno el cual puede estar en la forma de óxido o, además de nitrógeno o
25 nitrógenos, otros elementos tales como oxígeno o/y azufre. El grupo heterocíclico que contiene nitrógeno tiene deseablemente de uno a cuatro heteroátomos en su anillo heterocíclico, y el anillo puede ser un anillo de 5 ó 6 miembros. Como
30 tales grupos heterocíclicos que contienen nitrógeno, se pue

1 den mencionar, entre otros, piridilo, N-óxido-piridilo, pi-
rimidilo, piridazinilo, N-óxido-piridazinilo, pirazolilo,
diazolilo, tiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazoli-
lo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazol-
5 lilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadia-
zolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1H-tetrazolilo,
2H-tetrazolilo, y otros. Cada uno de estos grupos heterocí-
clicos que contienen nitrógeno pueden estar sustituidos adi-
cionalmente y, como sustituyentes, se puede mencionar un
10 grupo monovalente, por ejemplo, alcoholes inferiores tales
como metilo, etilo, trifluorometilo, etc., alcoholes infe-
riores tales como metoxi, etoxi, etc., halógenos tales como
cloro, bromo, etc., o grupos amino, mercapto, hidroxilo,
carbamoilo, o carboxilo, etc., o un grupo alcoholo inferior
15 sustituido, un grupo mercapto sustituido, o un grupo amino
mono- o di-sustituido, etc. Los sustituyentes que se encuen-
tran en el grupo alcoholo inferior sustituido pueden ser
grupos hidroxilo, mercapto, amino, morfolino, carboxilo, sul-
fo, carbamoilo, alcóxicarbonilo, mono-, di- ó tri-alcoholo
20 inferior-amino, mono- ó di-alcoholo inferior-carbamoilo, al-
coxi, alcoholitio, alcoholisulfonilo, aciloxi, morfolinocarbo-
nilo, etc., en los que como ejemplos del grupo aciloxi se
pueden citar acetoxi, propioniloxi, valeriloxi, caproiloxi,
benzoiloxi, fenilacetoxi, etc., como ejemplos del grupo al-
25 coxi se pueden citar metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isobu-
toxi, hexiloxi, octiloxi, deciloxi, dodeciloxi, etc., y
otros grupos tienen el mismo significado que se ha indicado
anteriormente en esta memoria. El sustituyente del grupo
mercapto sustituido puede ser un grupo alcoholo inferior o
30 un grupo alcoholo inferior sustituido arriba mencionado. Los

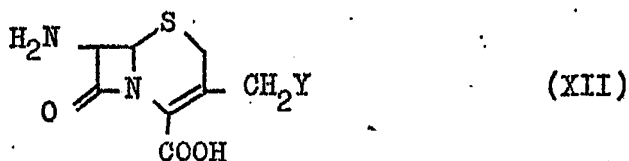
1 sustituyentes del grupo amino mono- ó di-sustituido pueden
ser un grupo alcoholo inferior, un grupo alcoxicarbonilo,
un grupo acilo, un grupo carbamoilo, un grupo alcoholo infe-
rior-carbamoilo, o un grupo alcoholo inferior sustituido
5 arriba mencionado.

 Específicamente, puede hacerse uso de, por ejemplo,
un grupo alcoholo inferior sustituido tal como carboximeti-
lo, carbamoilmetilo, un N-alcoholo inferior-carbamoilmetilo
(p.ej. N,N-dimetilcarbamoilmetilo), un hidroxialcoholo in-
10 ferior (p.ej. hidroximetilo, 2-hidroxietilo), un aciloxi-al-
coholo inferior (p.ej. acetoximetilo, 2-acetoxietilo), un
alcoxicarbonilmetilo (p.ej. metoxycarbonilmetilo, hexiloxi-
carbonilmetilo, octiloxycarbonilmetilo), metiltiommetilo, me-
tilsulfonilmetilo, un N-alcoholo inferior-amino-alcoholo in-
15 ferior (p.ej. N,N-dimetilaminometilo, N,N-dimetilaminoetilo,
N,N,N-trimetilamonioetilo), morfolinometilo, etc., grupos
amino mono- ó di-sustituidos tales como un alcoholo inferior-
-amino (p.ej. metilamino), un sulfo-alcoholo inferior-ami-
no (p.ej. 2-sulfo-etilamino), un hidroxialcoholo inferior-
20 -amino (p.ej. hidroxietilamino), un alcoholo inferior-amino-
-alcoholo inferior-amino (p.ej. 2-dimetilaminoetilamino, 2-
-trimetilamonioetilamino), un acilamino (p.ej. acetilamino,
2-dimetilamino-acetilamino, 2-trimetilamonio-acetilamino),
un alcoxi inferior-carbonilamino (p.ej. metoxycarbonilamino),
etc., un grupo mercapto sustituido tal como metiltio, 2-hi-
25 droxietiltio, un 2-aciloxietiltio (p.ej. 2-acetoxietiltio,
2-fenilacetoxietiltio, 2-caproiloxietiltio), carboximetil-
tio, un alcoxicarbonilmetiltio (p.ej. metoxycarbonilmetiltio,
hexiloxycarbonilmetiltio), carbamoilmetiltio, un N-alcoholo
inferior-carbamoilmetiltio (p.ej. N,N-dimetilcarbamoilmetil-

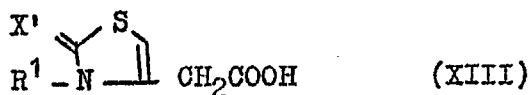
1 tio), acetilmetiltio, un N-alcohilo inferior-amino-alcohilo inferior-tio (p.ej. 2-N,N-dimetilamino-etiltio, 2-N,N,N-trimetilamonio-etiltio), morfolinocarbonilmetiltio, 2-sulfoetiltio, etc.

5 Los derivados de 7- \square 2-(2-exo-sustituido-4-tiazolin-4-il)acetamido \square cefalosporina (I) de esta invención pueden utilizarse con su grupo carboxilo de la posición 4 libre o después de haberlo convertido en una sal farmacéuticamente aceptable con un catión no tóxico tal como sodio, potasio o
10 análogos; un aminoácido básico tal como arginina, ornitina, lisina, histidina o análogos; o una polihidroxi-alcoholamina tal como N-metilglucamina, dietanolamina, trietanolamina, tris-hidroximetilaminometano, o análogos. Los compuestos (I) pueden utilizarse también después de haberse convertido en
15 un derivado de éster biológicamente activo por esterificación de su grupo carboxilo de la posición 4, conduciendo dichos derivados de éster a, por ejemplo, un nivel más alto en la sangre o/y una duración mayor de su actividad. Como restos de éster que pueden utilizarse para este fin, pueden
20 mencionarse, por ejemplo, alcoximetilo y α -alcoxi-etilo y otros grupos α -alcoxi-metilo sustituidos en α , p.ej. metoximetilo, etoximetilo, isopropoximetilo, α -metoxi-etilo, α -etoxi-etilo, etc.; grupos alcoholtiometilo, p.ej. metiltiometilo, etiltiometilo, isopropiltiometilo, etc.; y grupos
25 aciloximetilo y α -aciloximetilo sustituidos en α , p.ej. pivaloiloximetilo, α -acetoxibutilo, etc.

Los derivados de cefalosporina (I) de la presente invención se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula:



5 en la que Y tiene el mismo significado indicado arriba, o una sal o un éster del mismo, con un compuesto de la fórmula:



15 en la que X' representa oxígeno, azufre o un grupo imino protegido y R¹ tiene el mismo significado indicado arriba, o un derivado reactivo del mismo, y, si se desea, el grupo protector del grupo imino se separa ulteriormente del producto.

A continuación se da una explicación detallada del procedimiento.

20 En la realización de esta reacción, el grupo carboxilo de la posición 4 del compuesto (XII) que tiene la función amino en la posición 7 puede encontrarse en cualquier forma que se pueda convertir con facilidad en un grupo carboxilo libre por tratamiento con un álcali, ácido o enzima o por reducción, o en la forma de un éster que sea activo

25 in vivo. Así, pueden mencionarse las sales correspondientes con metales alcalinos, metales alcalinotérreos, aminas orgánicas, etc., p.ej. sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio, trietilamina, etc., y los ésteres correspondientes con β -metilsulfoniletilo, trimetilsililo, dimetilsilenilo, benzhidrilo, β, β, β -tricloroetilo, fenacilo, p-metoxibencilo,

30

1 p-nitrobencilo, metoximetilo, etc. El compuesto ácido carbo-
xílico (XIII) se puede utilizar en la reacción de acilación
en forma del ácido libre o en forma de la sal correspondien-
te con sodio, potasio, calcio, trimetilamina, piridina o
5 análogos o, también, en forma de derivados reactivos tales
como haluro de ácido, anhídrido de ácido, anhídrido de áci-
do mixto, carboxianhídrido cíclico, amida activa, éster ac-
tivo, etc., entre los cuales son empleados más corrientemen-
te el cloruro de ácido, anhídrido de carbonato de alcoholo,
10 anhídrido de ácido carboxílico alifático, azolida de ácido,
etc. Como éster activo, se pueden utilizar, por ejemplo, és-
ter de p-nitrofenilo, éster de 2,4-dinitrofenilo, éster de
pentaclorofenilo, éster de N-hidroxisuccinimidoílo, éster
de N-hidroxiftalimidoílo, etc. Como anhídrido de ácido mixto,
15 se pueden utilizar, por ejemplo, anhídrido con monoésteres
de carbonato (p.ej. carbonato de monometilo, carbonato de
mono-isobutilo, etc.) o ácidos alcanóicos inferiores susti-
tuidos con halógeno o no sustituidos (p.ej. ácido piválico,
ácido tricloroacético, etc.). Cuando el símbolo X represen-
20 ta un grupo imino, es deseable que el grupo imino se prote-
ja antes de la acilación con un grupo protector fácilmente
eliminable tal como protón, un grupo t-butoxicarbonilo o un
grupo tricloroetoxicarbonilo, etc. La reacción de acilación
puede efectuarse con ventaja en un disolvente. Como dicho di-
25 solvente, puede hacerse uso de los disolventes comunes y de
sus mezclas, con la condición de que tales disolventes no in-
terfieran con la presente reacción. Se pueden mencionar, por
tanto, disolventes tales como agua, acetona, tetrahidrofura-
no, dioxano, acetonitrilo, cloroformo, diclorometano, diclo-
roetileno, piridina, dimetilanilina, sulfóxido de dimetilo,
30

1 etc. Si bien la temperatura de reacción es virtualmente op-
cional, la reacción se lleva a cabo usualmente con enfria-
miento o a la temperatura ambiente. Cuando se emplea el com-
puesto de ácido carboxílico (XIII) en la forma de ácido li-
5 bre o de sal, se utiliza junto con él un agente de condensa-
ción adecuado. El agente de condensación incluye, entre
otros compuestos, carboxiimidias di-sustituidas (p.ej. N,N'-
-díciclohexilcarbodiimida), compuestos de azolido (p.ej.
N,N'-carbonilimidazol, N,N'-tionildiimidazol, etc.), y agen-
10 tes deshidratantes tales como N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-
-dihidroquinoleína, oxiclóruo de fósforo, alcoxiacetileno,
etc. Parece ser que cuando se emplea tal agente de condensa-
ción, la reacción transcurre pasando por un compuesto inter-
medio reactivo en el grupo carboxilo. Cuando la reacción
15 transcurre con liberación de ácido, preferiblemente se añade
una base al sistema de reacción para neutralizar el ácido.
Como bases adecuadas para este fin, pueden utilizarse común-
mente bases que contienen nitrógeno alifáticas, aromáticas
o heterocíclicas o carbonatos y bicarbonatos de metal alcal-
20 lino tales como, por ejemplo, trietilamina, N,N-dimetilani-
lina, N-etilmorfolina, piridina, colidina, 2,6-lutidina, car-
bonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de
sodio, hidrogenocarbonato de potasio y análogas. Cuando se
emplea un reactivo deshidratante, es preferible, por supues-
25 to, excluir el agua del disolvente. Algunas veces es desea-
ble llevar a cabo el método en un gas inerte tal como nitró-
geno gaseoso para la exclusión de humedad.

El compuesto (I) obtenido como resultado se somete,
si es necesario, a un procedimiento para la eliminación del
grupo protector, y luego a un tratamiento usual para aisla-
30

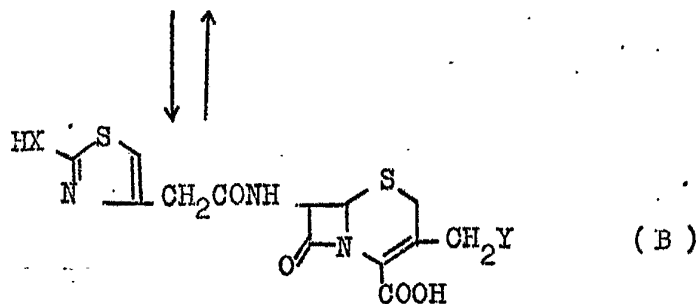
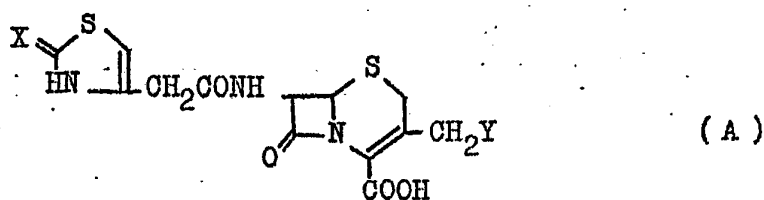
1 miento y purificación similar al mencionado anteriormente en
esta memoria. Cuando el grupo imino del compuesto de parti-
da (XII) está protegido con un protón proporcionado por un
ácido, se obtiene un compuesto de tipo imino libre (XIII)
5 simplemente por desplazamiento del pH al lado alcalino en
el procedimiento de purificación. Cuando el grupo imino es-
tá protegido con un grupo acilo, se emplea un procedimiento
convencional para la desacilación de dicho grupo, p.ej. tra-
tamiento ácido en el caso de los grupos formilo, amiloxicar-
10 bonilo, t-butoxicarbonilo, etc., reducción en el caso de
los grupos 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo,
p-nitrobenciloxicarbonilo, etc., un tratamiento con álcali
en el caso del grupo 2-metilsulfonil-etoxicarbonilo, etc.

15 Preparaciones de los materiales de partida para
uso en el procedimiento

Los compuestos de tipo amina (XII) se pueden pre-
parar por desacilación de cefalosporina C o del producto de
la reacción de la cefalosporina C y un tiol heterocíclico
que contiene nitrógeno, o por reacción del ácido aminocefa-
20 losporánico protegido en la posición 7 con un tiol heterocí-
clico que contiene nitrógeno y eliminación del grupo protec-
tor del producto de la reacción.

Estructura y Nomenclatura

25 Cuando R¹ es hidrógeno, los compuestos (I) pueden
presentar las dos formas tautómeras que se indican a conti-
nuación:



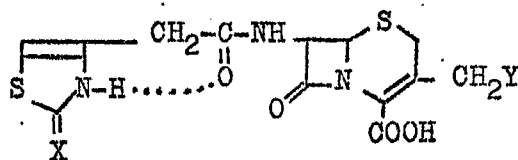
10

en las que todos y cada uno de los símbolos utilizados tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente en esta memoria. Los datos físicos reales de tales compuestos indican que, cuando X es oxígeno o azufre, los compuestos (I) existen exclusivamente en la forma de tiazolina (A), en tanto que, cuando X es el grupo imino, aquéllos existen en un estado de equilibrio entre las dos formas, aún cuando el equilibrio está desplazado a la parte superior por la contribución de la asociación intramolecular que se representa

15

20

abajo:



25

No obstante, la nomenclatura de los compuestos (I) de la presente invención viene fijada, cuando R¹ es hidrógeno o un grupo alcoholo y X es oxígeno o azufre, por la forma de tiazolina (A) y, cuando R¹ es hidrógeno y X es el grupo imino, por la forma de tiazol (B), en conformidad con la no-

30

1 menclatura de compuestos similares adoptada por el Chemical
Abstracts. No obstante, todos los isómeros tautómeros están
incluidos dentro del alcance de esta invención.

5 Los derivados de 7- \square 2-(2-exo-sustituido-4-tiazo-
lin-4-il)acetamido \square -cefalosporina (I) así obtenidos exhiben
un amplio y potente espectro antimicrobiano, mostrando acti-
vidad contra bacterias gram-negativas y gram-positivas, y
en especial contra bacterias gram-negativas tales como Es-
cherichia coli, Klebsiella Pneumoniae, Proteus vulgaris y
10 Proteus morgani, estos compuestos (I) son más potentes que
las cefalosporinas conocidas hasta ahora. Así, estos compues-
tos producen efectos terapéuticos excelentes en el tratamien-
to de infecciones con dichas bacterias en los seres humanos
y en los animales.

15 Al igual que las cefalosporinas conocidas, los
compuestos considerados (I) de esta invención se pueden ad-
ministrar, todos y cada uno de ellos, por vía oral o paren-
teral en la forma de polvos o en formas ilustrativas tales
como soluciones o suspensiones en mezcla con un vehículo o
20 excipiente fisiológicamente aceptable de acuerdo con los
procedimientos farmacéuticos establecidos.

25 De modo específico, en el tratamiento de diversas
enfermedades humanas causadas por las bacterias arriba men-
cionadas, enfermedades supurativas, infecciones de los órga-
nos respiratorios, infecciones del conducto biliar, infec-
ciones de los intestinos, infecciones del tracto urinario e
infecciones obstétricas y ginecológicas, los compuestos con-
siderados por esta invención, tales como 7- \square 2-(2-aminotia-
zol-4-il)acetamido \square -3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-ce-
30 fem-4-carboxilato de sodio, 7- \square 2-(2-aminotiazol-4-il)aceta

1 mido 7-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxila-
to de sodio, 7-2-(2-oxo-4-tiazolin-4-il)acetamido 7-3-(1-
-metiltetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxilato de sodio,
5 7-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido 7-3-(5-metil-1,3,4-tia-
diazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato de sodio, 7-2-
-(2-aminotiazol-4-il)acetamido 7-3-2-(2-hidroxi-etiltio)-1,
3,4-tiadiazol-5-il 7-tiometil-3-cefem-4-carboxilato de sodio,
7-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido 7-3-2-(N,N-dimetilcar-
bamoilmetil)-1,3,4-tiadiazol-5-il 7-tiometil-3-cefem-4-car-
10 boxilato de sodio, 7-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido 7-3-
-2-(2-acetoxietiltio)-1,3,4-tiadiazol-5-il 7-tiometil-3-ce-
fem-4-carboxilato de sodio, 7-2-(2-aminotiazol-4-il)aceta-
mido 7-3-(2-carboximetil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-ce-
15 fem-4-carboxilato de disodio, 7-2-(2-aminotiazol-4-il)-ace-
tamido 7-3-(2-carbamoilmetil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-
-cefem-4-carboxilato de sodio, 7-2-(2-aminotiazol-4-il)ace-
tamido 7-3-(2-carbamoilmetiltio-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiome-
til-3-cefem-4-carboxilato de sodio, se administran cada uno
de ellos deseablemente por vía parenteral (no por vía oral)
20 a un nivel de dosis diario de aproximadamente 5 a 20 mg/kg
de peso corpóreo en 3 a 4 dosis fraccionadas por día.

La presente invención se ilustra con mayor detalle
a continuación con referencia a ejemplos, pero debe entenderse
se que los ejemplos se dan únicamente con fines de ilustra-
25 ción y no deben interpretarse como limitaciones de la inven-
ción, y que puede recurrirse a muchas variaciones sin apar-
tarse del espíritu y alcance de la invención. En esta memo-
ria descriptiva, "g", "mg", "kg", "ml", "cm", "ppm", "Hz",
"MHz", "mmol", "mcg", "calcd", "SODM", "nm", y "descomp.",
30 son abreviaturas de "gramo", "miligramo", "kilogramo", "mili-

litro", "centímetro", "parte por millón", "Hertzio", "Megahertzio", "milimol", "microgramo", "calculado", "sulfóxido de dimetilo", "nanómetro", y "descomposición", respectivamente. Las resinas denominadas "Amberlite" son productos fabricados por Rohm & Haas Co., en los EE.UU. Todas las temperaturas están sin corregir, y los porcentajes se dan todos en base de peso excepto que se defina específicamente otra cosa. Los espectros RMN dados en esta memoria se midieron utilizando un espectrómetro Varian Modelo HA 100 (100 MHz) ó T60 (60 MHz) con tetrametilsilano como referencia, y todos los valores de δ se expresan en ppm. El símbolo s representa un singulete, d un doblete, t un triplete, q un cuartete, m un multiplete, y J una constante de acoplamiento.

Ejemplo de Referencia 1

15 Producción de ácido (2-oxo-4-tiazolin-4-il)acético.
1) (2-oxo-4-tiazolin-4-il)acetato de etilo.

Una mezcla de 2,1 g de éster O-metílico del ácido tiocarbámico, 1 g de 4-bromoacetoacetato de etilo y 1 ml de dimetilacetamida se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 16 horas. Se añaden a esta mezcla 40 ml de acetato de etilo. Se lava la mezcla con agua (40 ml x 3) y se deshidrata. Se separa por destilación el disolvente y el residuo se concentra ulteriormente a sequedad para dar cristales. La masa cristalina se tritura con éter y se filtra con succión. El procedimiento da el compuesto indicado arriba. Rendimiento, 1,07 g (57%).

P.f. 106 a 110°C.

IR (cm^{-1} , KBr): 1745, 1655.

RMN (60 MHz, d_6 -SODM, δ): 1,23(t, J7Hz, CH_3CH_2^-),
3,40(s, CH_2CO), 4,17(q, J7Hz, CH_3CH_2), 6,05

1 (s, tiazolina 5-H), 11,05(s ancho, tiazolina NH).

2) Acido (2-oxo-4-tiazolin-4-il)acético.

5 En una mezcla de 5 ml de hidróxido de sodio acuoso 1 N y 5 ml de tetrahidrofurano se disuelven 0,83 g de los cristales obtenidos en el procedimiento 1) anterior, y la solución se deja en reposo en un refrigerador durante 3 días. El tetrahidrofurano se separa por destilación a presión reducida, y el residuo se ajusta a pH 2,5 con ácido fosfórico concentrado y se extrae con una mezcla 1:1 de acetato de 10 etilo y tetrahidrofurano (5 ml x 2). Las capas orgánicas se reúnen, se deshidratan y se concentran a sequedad a presión reducida. Se añade éter al residuo y se rasca la pared interior del recipiente, con lo que se separan cristales. Dichos 15 cristales se recogen por filtración. El procedimiento da 0,39 g (55%) del compuesto arriba indicado. P.f. 112°C (descomp.)

IR (cm^{-1} , KBr): 1725

RMN (60 MHz, d_6 -SODM, δ): 3,37(s, CH_2CO), 6,08

20 (s, tiazolina 5-H), 11,06(s ancho, tiazolina NH).

Ejemplo de Referencia 2

Producción de ácido (2-tioxo-4-tiazolin-4-il) acético.

25 1) (2-Tioxo-4-tiazolin-4-il)acetato de etilo.

En 25 ml de agua se disuelven 6,2 g de ditiocarbamato de amonio y, seguidamente, se añaden a la solución 11,8 g de 4-bromoacetoacetato de etilo. El calor generado de este modo lleva la temperatura de la solución a aproximadamente 30 50°C. Se agita esta mezcla a la temperatura ambiente durante

1 un día y, después, a una temperatura comprendida entre 90 y
100°C durante 2 horas. Después de enfriar, se extrae la mez-
cla de reacción con acetato de etilo. La capa de acetato de
5 etilo se lava con una solución acuosa saturada de cloruro
de sodio y se seca. Se expulsa luego el disolvente por des-
tilación, y el residuo se tritura con adición de éter, con
lo que se separan cristales. Los cristales se recogen por
filtración y se lavan con éter. El procedimiento da 2,5 g
(22%) del compuesto arriba indicado.

10

IR (cm^{-1} , KBr): 1732

RMN (60MHz, d_6 -SODM + CDCl_3 , δ): 1,27(t, $J=7\text{Hz}$,
 CH_3CH_2), 3,57(s, CH_2CO), 4,19(q, $J=7\text{Hz}$, CH_3CH_2),
6,50(s, tiazolina 5-H), 12,89(s ancho, tiazolina NH).

15

2) Acido (2-tioxi-4-tiazolin-4-il)acético.

En 19,24 ml de una solución acuosa 1 N de hidróxi-
do de sodio se disuelven 1,68 g de los cristales obtenidos
en el procedimiento 1) y se agita la solución a la temperatu-
ra ambiente durante 4 horas. Esta mezcla de reacción se lle-
va a pH 2 con ácido fosfórico concentrado y se extrae con
20 acetato de etilo (60 ml x 4). Los extractos se reúnen, se
deshidratán y se concentran a presión reducida. Se añade
éter al residuo y se deja la mezcla en reposo, con lo que se
separan cristales. Los cristales se recogen por filtración
con succión. El procedimiento descrito produce 1,42 g (98%)
25 del compuesto arriba indicado.

P.f., 155 a 157°C.

IR (cm^{-1} , KBr): 1697

RMN (60MHz, d_6 -SODM, δ): 3,52(s, CH_2CO), 6,63(s,
30 tiazolina 5-H), 8,0(s ancho, COOH), 13,0(s an-

cho, tiazolina NH).

Ejemplo

Se preparan los compuestos indicados en las Tablas 1 a 13 por uno o más de los Métodos 1 a 3 siguientes.

Método 1

(1) En 4 ml de tetrahidrofurano se disuelven 0,159 g (1 mmol) de ácido (2-oxo-4-tiazolin-4-il)acético, 0,115 g (1 mmol) de N-hidroxisuccinimida y 0,206 g de dicitclohexilcarbodiimida, y la solución se agita durante una hora a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se somete a filtración a vacío para separar el precipitado de N,N'-dicitclohexilurea.

Se añade el filtrado de una sola vez a una solución de 1,2 mmol de un ácido 7-amino-3-(heterocíclico que contiene nitrógeno)tiometil-3-cefem-4-carboxílico y 0,15 g (1,5 mmol) de trietilamina disueltos en 15 ml de diclorometano y la mezcla se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se separa el disolvente por destilación a vacío de la mezcla de reacción y se añade al residuo agua, seguido por ajuste del pH a 2,5 con ácido fosfórico concentrado. La solución resultante se extrae con acetato de etilo (3 x 60 ml) y el extracto se lava con agua y se seca, seguido por concentración a vacío. El residuo se tritura con éter, y la mezcla se deja en reposo. Los precipitados se recogen por filtración para obtener un ácido 7- \int 2-(2-oxo-4-tiazolin-4-il)acetamido \int -3-(heterocíclico que contiene nitrógeno)tiometil-3-cefem-4-carboxílico.

Método 2

(1) En 10 ml de dimetilformamida se disuelven 0,4 g (2 mmol) de clorhidrato del ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)acé

1 tico, 0,25 g (2,2 mmol) de N-hidroxisuccinimida y 0,412 g
(2 mmol) de díciclohexilcarbodiimida y la solución se deja
en reposo a la temperatura ambiente durante 3 horas. La mez
cla de reacción se somete a filtración a vacío para separar
5 el precipitado de N,N'-díciclohexilurea.

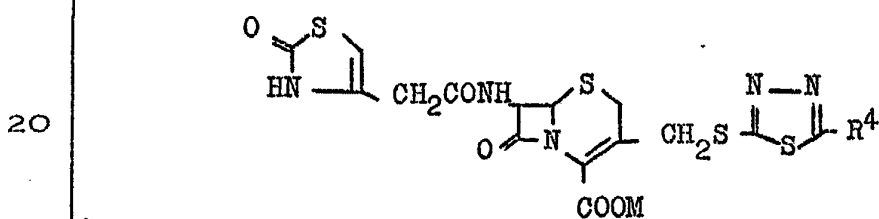
(2) El filtrado se añade de una sola vez a una solu
ción de 2 mmol de ácido 7-aminocefalosporánico o un ácido
7-amino-3-(heterocíclico que contiene nitrógeno)tiometil-3-
-cefem-4-carboxílico y 0,404 g (4 mmol) de trietilamina di
10 sueltos en 20 ml de diclorometano y la solución mixta se
agita durante 24 horas a la temperatura ambiente. El disol
vente se separa por destilación a presión reducida y el re
siduo se ajusta a pH 7 por adición de una solución acuosa
al 10% de hidrogenocarbonato de sodio. La solución resultan
15 te se somete a cromatografía en una columna de resina de po
liestireno (Amberlite XAD-2) y se revela con agua y luego
con etanol al 5%. Las fracciones que contienen el producto
deseado se reúnen y se liofilizan para obtener el correspon
diente 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido]-3-(acetoximetil
20 o heterocíclico que contiene nitrógeno-tiometil)-3-cefem-4-
-carboxilato de sodio.

Método 3

A 3 ml de oxiclорuro de fósforo se añaden 0,35 g
de ácido (2-oxo-4-tiazolin-4-il)acético y la mezcla se ca
lienta a 80-90°C durante 15 minutos para dar una solución ho
25 mogénea, seguido por destilación del exceso de oxiclорuro de
fósforo a presión reducida. El residuo se disuelve en 5 ml
de acetona y la solución se añade gota a gota a una solución
mixta de 2 mmol de ácido 7-aminocefalosporánico o de un áci
do 7-amino-3-(heterocíclico que contiene nitrógeno)tiometil-
30

1 -3-cefem-4-carboxílico, 6 ml de acetona y 10 ml de agua, la
cual se ajusta a pH 6,8 con una solución acuosa al 10% de
hidrogenocarbonato de sodio bajo enfriamiento con hielo y
agitación, mientras que el pH de la solución se mantiene den
5 tro del intervalo comprendido entre 6 y 7 por adición de una
solución acuosa al 10% de hidrogenocarbonato de sodio. Des-
pués de agitar durante 2 horas más, la mezcla se somete a
la destilación a vacío para separar la acetona y el residuo
se somete a cromatografía en una columna de resina de polies
10 tireno (Amberlite XAD-2), seguido por revelado con agua. Las
fracciones que contienen el producto deseado se reúnen y se
liofilizan para obtener el correspondiente ácido 7-[2-(2-
-tioxo-4-tiazolin-4-il)acetamido]-3-acetoximetil o (hetero
cíclico que contiene nitrógeno)tiometil-3-cefem-4-carboxili-
15 co.

Tabla 1



Com- pues to Núm.	R ⁴	M	UV, λ max (ϵ en agua)	IR (KBr) cm ⁻¹	RMN δ ppm	Méto- do Núm.
5 10	1	-NHCH ₃	H en NaHCO ₃ al 5% 253nm (1,28 x10 ⁴)	1780	(100MHz, en d ₆ - DMSO): 2,85(s, NCH ₃), 3,32 (s, CH ₂ CO), 3,52 y 3,75(ABq, J18Hz, 2-CH ₂), 4,04 y 4,24(ABq, J13Hz, 3-CH ₂), 5,04 y 5,65(d en ambos, J4,5Hz, 6- y 7-H), 6,00(s, tiazolina H), 8,89(d, J8Hz, NHCO).	1
20 25	2	-SCH ₂ CONH ₂	H -	1785	(100MHz, en d ₆ - DMSO): 3,32(s, CH ₂ CO), 3,4-3,7 (m, 2-CH ₂), 3,96(s, SCH ₂), 4,20 y 4,48 (ABq, J13Hz, 3-CH ₂), 5,07(d, J4,5Hz, 6-H), 5,67(dd, J4,5 y 8,0 Hz, 7-H), 6,00(s, tiazolina H), 7,22 y 7,62(CONH ₂).	1

30

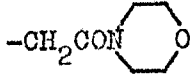
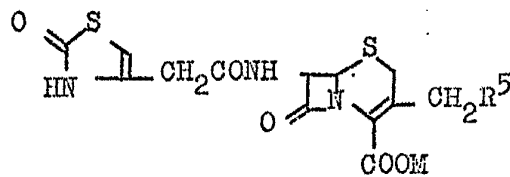
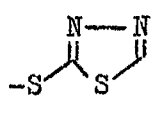
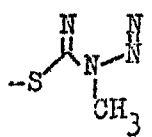
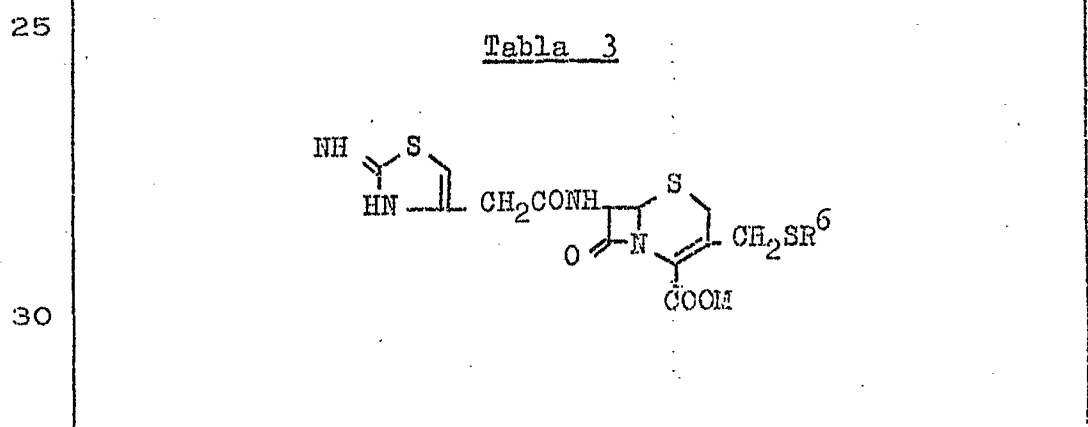
Com- pues- to Núm.	R ⁴	M	UV, λ máx (ε en agua)	IR (KBr) cm ⁻¹	RMN δ ppm	Méto- do Núm.
3		H	-	1786	(100MHz, en d ₆ - DMSO): 3,31(s, CH CO), 3,4-3,8(m, 5xCH ₂), 4,23 y 4,52(ABq, J13Hz, 3- CH ₂), 4,29(s, CH CO), 5,06(d, J4,5 Hz 6-H), 5,66(dd, J4,5 y 8,0Hz, 7-H), 6,0(s, tiazolina H), 8,96(d, J8,0Hz, NH).	1

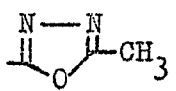
Tabla 2

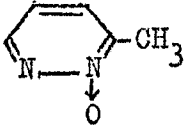
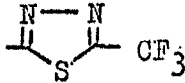


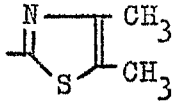
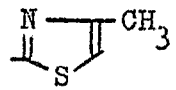
Com- pues to Núm.	R ⁵	M	UV, λ máx (ε en agua)	IR (KBr) cm ⁻¹	RMN δ ppm	Méto do Núm.
5 6		H	-	1780	(100MHz, en d ₆ ⁻ DMSO): 3,33(s, CH ₂ CO), 3,69(m, 2-CH ₂), 4,29 y 4,57(ABq, J14Hz, 3-CH ₂), 5,07 (d, J45Hz, 6-H), 5,68 (dd, J4,5 y 8Hz, 7-H), 8,98(d, J8Hz, CONH), 9,50(s, tia diazol 5-H).	1
15 7		H	244nm (1,22 x10 ⁴) en EtOH	1785	(100MHz, en d ₆ ⁻ DMSO): 3,34(s, CH ₂ CO), 3,70(m, 2-CH ₂), 3,92(s, tetrazol -CH ₃), 4,30(m, 3-CH ₂), 5,07(d, J5Hz, 6-H), 5,68(dd, J5 y 8Hz, 7-H), 6,01(s, tia- zolin 5-H), 8,98(d, J8Hz, CONH).	1

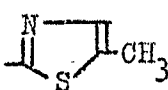

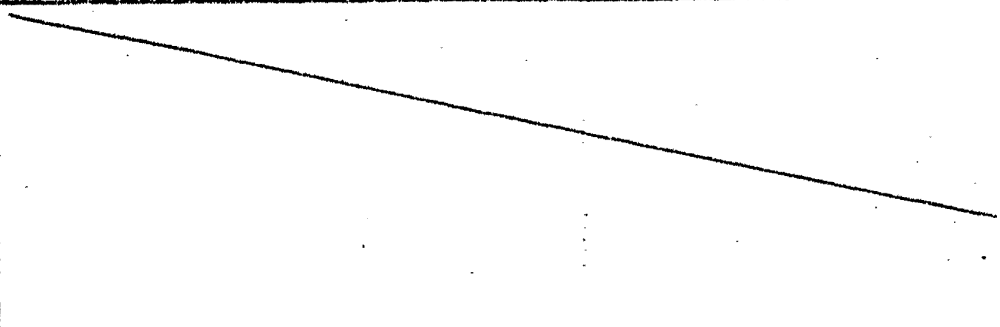



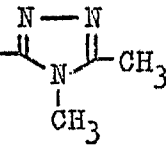
1

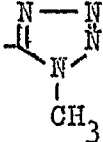
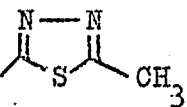
Com- pues- to Núm.	R ⁶	M	UV, λ max (ϵ en agua)	IR (KBr) cm ⁻¹	RMN δ ppm	Méto- do Núm.
5					(100MHz, en D ₂ O): 2,57(s, oxadiazol CH ₃), 3,42 y 3,82 (ABq, J18Hz, 2-CH ₂), 3,62(s, CH ₂ CO), 3,97 y 4,51(ABq, J13Hz, 3-CH ₂), 5,10(d, J5 Hz, 6-H), 5,67(d, J5Hz, 7-H), 6,51(s, tiazol 5-H).	2
8		Na	258nm (1,56 x10 ⁴)	1763		
10						
15					(100MHz, en D ₂ O): 3,47 y 3,90(ABq, 17Hz, 2-CH ₂), 3,67 (s, CH ₂ CO), 3,80(s, triazol CH ₃), 3,83 y 4,37(ABq, J14Hz, 3-CH ₂), 5,15(d, J5 Hz, 6-H), 5,70(d, J5Hz, 7-H), 6,56(s, tiazol 5-H), 8,58 (s, triazol 5-H).	2
20	9	Na	261nm (1,49 x10 ⁴)	1765		
25						
30						

Com- pues- to Núm.	R ⁶	M	UV, λ máx (ϵ en agua)	IR (KBr) cm ⁻¹	RMN δ ppm	Méto- do Núm.
10		Na	-	1750	(100MHz, en D ₂ O): 2,47(s, piridazina CH ₃), 3,58(ABq, 2- CH ₂), 3,59(s, CH ₂ CO), 4,20(ABq, 3-CH ₂), 5,10(d, 6-H), 5,65 (d, 7-H), 6,46(s, tiazol 5-H), 7,35 y 7,74(d en ambos, pi- ridazina 4 y 5-H).	2
11		Na	261nm (1,59 x10 ⁴)	1763	(100MHz, en D ₂ O): 3,56 y 3,89(ABq, J18Hz, 2-CH ₂), 3,71 (s, CH ₂ CO), 4,32 y 4,70(ABq, J13Hz, 3- CH ₂), 5,21(d, J5Hz, 6-H), 5,78(d, J5Hz, 7-H), 6,58(s, tia- zol 5-H).	2

Com- pues to Núm.	R ⁶	M	UV, λ máx (ϵ en agua)	IR (KBr) cm ⁻¹	RMN δ ppm	Método Núm.
12		Na	258nm (1,61 $\times 10^4$)	1757	(100MHz, en D ₂ O): 2,35 y 2,77(s en ambos, tiazol 4- y 5-CH ₃), 3,40 y 3,82 (ABq, J18Hz, 2-CH ₂), 3,69(s, CH ₂ CO), 3,89 y 4,51(ABq, J13Hz, 3-CH ₂), 5,15(d, J5Hz, 6-H), 5,75(d, J5Hz, 7-H), 6,56(s, tiazol 5-H).	2
13		H	(en NaHCO ₃ al 2%) 259nm (1,61 $\times 10^4$)	1759	(100MHz, en d ₆ - DMSO): 2,32(s, tia- zol 4-CH ₃), 3,99 (s, CH ₂ CO), 3,50 y 3,77(ABq, J18Hz, 2- CH ₂), 4,10 y 4,48 (ABq, J13Hz, 3-CH ₂), 5,05(d, J5Hz, 6-H), 5,67(q, J5 y 8Hz, 7-H), 6,23(s, tia- zol 5-H), 6,85(s ancho, NH ₂), 7,15 (s, tiazol 5-H), 8,82(d, J8Hz, CONH).	2

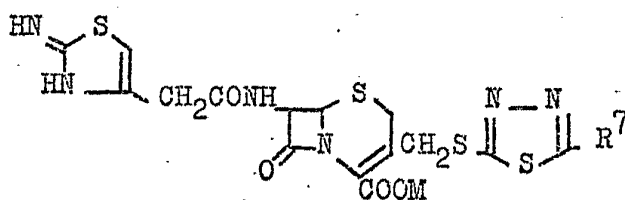
Com- pues to Núm.	R ⁶	M	UV, λ max (ϵ en agua)	IR (KBr) cm ⁻¹	RMN δ ppm	Método do Núm.
5 14		Na	258nm (1,75 $\times 10^4$)	1758	(100MHz, en D ₂ O): 2,55(s, tiazol 5- CH ₃), 3,42 y 3,85 (ABq, J18Hz, 2-CH ₂), 3,70(s, CH ₂ CO), 3,90 y 4,56(ABq, J14Hz, 3-CH ₂), 5,15(d, J4,5Hz, 6-H), 5,73 (d, J4,5Hz, 7-H), 6,58(s, tiazol 5-H), 7,51(s, tiazol 4-H).	2
15 20 25		Na	255nm (1,87 $\times 10^4$)	1757	(100MHz, en D ₂ O): 2,14 y 2,34(s en am bos, oxazol 4- y 5- CH ₃), 3,42 y 3,87 (ABq, J18Hz, 2-CH ₂), 3,70(s, CH ₂ CO), 3,91 y 4,57(ABq, J14Hz, 3- CH ₂), 5,16(d, J5Hz, 6-H), 5,75(d, J5Hz, 7-H), 6,58(s, tiazol 5-H).	2
30						

Com- pues- to Núm.	R ⁶	M	UV, λ máx (ξ en agua)	IR (KBr) cm^{-1}	RMN δ ppm	Méto- do Núm.
5 16		Na	259nm (1,46 $\times 10^4$)	1768	(100MHz, en D ₂ O): 3,45 y 3,77(ABq, J18Hz, 2-CH ₂); 3,62 (s, CH ₂ CO), 4,03 y 4,27(ABq, J14Hz, 3- CH ₂), 5,12(d, 5Hz, 6-H), 5,67(d, 5Hz, 7-H), 6,50(s, tia- zol 5-H), 8,36(s, triazol 3-H).	2
15 17		Na	250nm (1,60 $\times 10^4$)	1760	(100MHz, en D ₂ O): 2,52(s, triazol 5- CH ₃), 3,43 y 3,95 (ABq, J18Hz, 2-CH ₂), 3,68(s, CH ₂ CO y tia- zol 4-CH ₃), 3,74 y 4,41(ABq, J14Hz, 3- CH ₂), 5,14(d, J4Hz, 6-H), 5,70(d, J4Hz, 7-H), 6,57(s, tia- zol 5-H).	2

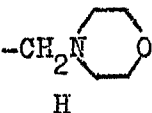
Com- pues to Núm.	R ⁶	M	UV, λ máx (ε en agua)	IR (KBr) cm ⁻¹	RMN. δ ppm	Méto do Núm.
20		Na	260nm (1,48 x10 ⁴)	1763	(100MHz, en D ₂ O): 3,48 y 3,81(ABq, J17Hz, 2-CH ₂), 3,63 (s, CH ₂ CO), 4,06(s, tetrazol -CH ₃), 4,09 y 4,37(d, J14Hz, 3-CH ₂), 5,13 (d, J5Hz, 6-H), 5,68(d, J5Hz, 7-H), 6,52(s, tiazol 5-H),	2
21		Na	-	1763	(100MHz, en D ₂ O): 2,76(s, tiadiazol -CH ₃), 3,42 y 3,79 (ABq, J18Hz, 2-CH ₂), 3,62(s, CH ₂ CO), 4,02 y 4,51(ABq, J14Hz, 3-CH ₂), 5,11 (d, J5Hz, 6-H), 5,68 (d, J5Hz, 7-H), 6,50 (s, tiazol 5-H).	2

25

Tabla 4




30

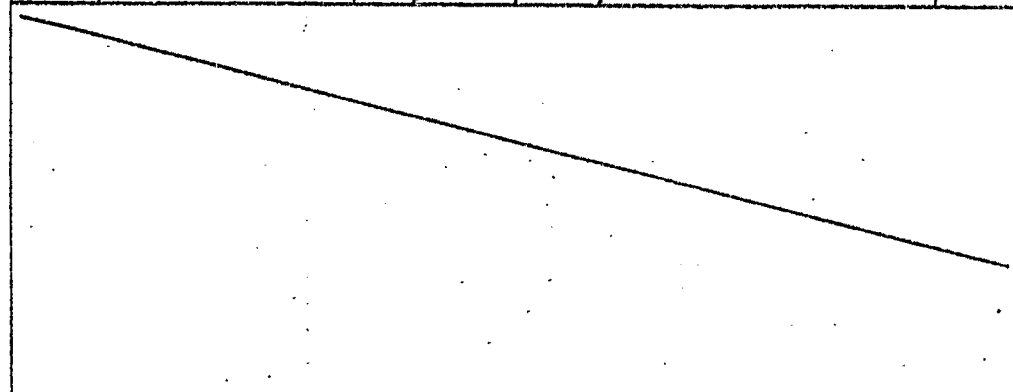
Com- pues to Núm.	R ⁷	M	UV, λ máx (ϵ en agua)	IR (KBr) cm ⁻¹	RMN. δ ppm	Método Núm.
22	-SCH ₃	Na	-	1760	(60MHz, en D ₂ O): 2,70(s, CH ₃), 3,45- 3,70(m, 2xCH ₂), 3,95- 4,34(ABq, J14Hz, 3- CH ₂), 5,10(d, J5Hz, 6-H), 5,70(d, J5Hz, 7-H), 6,55(s, tiazol 5-H).	2
23		-	262nm (1,53 x10 ⁴)	1769	(100MHz, en D ₂ O): 2,74(m, 4H), 3,53 y 3,87(ABq, J18Hz, 2- CH ₂), 3,70(s, CH ₂ CO), 3,88(m, 4H), 4,15(s, =NCH ₂), 4,20 y 4,59(ABq, J13Hz, 3-CH ₂), 5,20(d, J5 Hz, 6-H), 5,76(d, J5Hz, 7-H), 6,58 (s, tiazol 5-H).	2

Com- pues- to Núm.	R ⁷	M	UV, λ max (ξ en agua)	IR (KBr) cm ⁻¹	RMN δ ppm	Méto- do Núm.
5 24	-NHCOOCH ₃	Na	261nm (1,61 x10 ⁴)	1760	(100MHz, en D ₂ O): 3,47 y 3,88(ABq, J18Hz, 2-CH ₂), 3,71 (s, CH ₂ CO), 3,89(s, OCH ₃), 3,90 y 4,51 (ABq, J13Hz, 3-CH ₂), 5,19(d, J5Hz, 6-H), 5,75(d, J5Hz, 7-H), 6,59(s, tiazol 5-H).	2
10 25	-SCH ₂ CH ₂ OH	Na	260nm (1,65 x10 ⁴)	1765	(60MHz, en D ₂ O): 3,4-3,8(m, 3xCH ₂), 3,95(t, J6Hz, CH ₂ O), 4,00 y 4,40(ABq, J14Hz, 3-CH ₂), 5,05 (d, J5Hz, 6-H), 5,62 (d, J5Hz, 7-H), 6,52 (s, tiazol 5-H).	2
20 25	-NHCOCH ₂ N(CH ₃) ₂	Na	261nm (1,62 x10 ⁴)	1760	(60MHz, en D ₂ O): 2,95(s, 2xCH ₃), 3,40- 4,10(m, 4xCH ₂), 5,02 (d, J5Hz, 6-H), 5,59 (d, J5Hz, 7-H), 6,42 (s, tiazol 5-H).	2
30						

Com- pues to Núm.	R ⁷	M	UV, λ máx (ε en agua)	IR (KBr) cm ⁻¹	RMN δ ppm	Método do Núm.
5 10 27	<chem>-CH2CON(CH3)2</chem>	Na	260nm (1,48 x10 ⁴)	1757	(100MHz, en D ₂ O): 3,12 y 3,28(s en ambos, N(CH ₃) ₂ , 3,54 y 3,89(ABq, J18Hz, 2-CH ₂), 3,72 (s, CH ₂ CO), 4,20 y 4,61(ABq, J14Hz, 3- CH ₂), 5,22(d, J5Hz, 6-H), 5,78(d, J5Hz, 7-H), 6,61(s, tiazol 5-H).	2
15 20 28	<chem>-SCH2CH2N(CH3)2</chem>	Na	260nm (1,54 x10 ⁴)	1768	(60MHz, en D ₂ O): 2,74(s, 2xCH ₃), 3,2-3,8(m, 4xCH ₂), 4,14 y 4,54(ABq, J14Hz, 3-CH ₂), 5,00 (d, J5Hz, 6-H), 5,56 (d, J5Hz, 7-H), 6,23 (s, tiazol 5-H).	2
25 30 29	<chem>-SCH2CH2OCOCH3</chem>	Na	260nm (1,68 x10 ⁴)	1763	(60MHz, en D ₂ O): 2,00(s, CH ₃ CO), 3,2- 3,7(m, 6H), 4,0-4,4 (m, 4H), 5,00(d, J5Hz, 6-H), 5,57 (d, J5Hz, 7-H), 6,46 (s, tiazol 5-H).	2

1
5
10
15
20
25
30

Com- pues- to Núm.	R ⁷	M	UV, λ max (ϵ en agua)	IR (KBr) cm ⁻¹	RMN δ ppm	Méto- do Núm.
30	-SCH ₂ COOC ₂ H ₅	Na	261nm (1,75 x10 ⁴)	1763	(60MHz, en D ₂ O): 1,23(t, J7Hz, CH ₃ CH ₂), 3,4-4,5 (m, 10H), 5,04(d, J5Hz, 6-H), 5,64(d, J5Hz, 7-H), 6,45(s, tia- zol 5-H).	2
31	-SCH ₂ CON 	Na	260nm (1,73 x10 ⁴)	1763	(60MHz, en D ₂ O): 3,3-4,5(m, 16H), 5,07(d, J5Hz, 6-H), 5,63(d, J5Hz, 7-H), 6,48(s, tiazol 5-H).	2
32	-SCH ₂ COONa	Na	261nm (1,67 x10 ⁴)	1763	(60MHz, en D ₂ O): 3,36 y 3,76(ABq, J16Hz, 2-CH ₂), 3,60 (s, CH ₂ CON), 3,96 y 4,40(ABq, J14Hz, 3- CH ₂), 5,08(d, J5Hz, 6-H), 5,63(d, J5Hz, 7-H), 6,48(s, tia- zol 5-H).	2



Com- pues to Núm.	R ⁷	M	UV, λ máx (ϵ en agua)	IR (KBr) cm^{-1}	RMN δ ppm	Méto do Núm.
5 33	$-\text{SCH}_2\text{CONH}_2$	Na	261nm (1,69 $\times 10^4$)	1768	(60MHz, en D_2O): 3,49 y 3,69(ABq, J18Hz, 2- CH_2), 3,59 (s, CH_2CO), 4,04(s, SCH ₂ CO), 4,00 y 4,42(ABq, J14Hz, 3- CH_2), 5,03(d, J5Hz, 6-H), 5,60(d, J5Hz, 7-H), 6,47 (s, tiazol 5-H).	2
15 34	$-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Na	260nm (1,63 $\times 10^4$)	1765	(60MHz, en D_2O): 3,3-3,95(m, 8H), 4,32(ABq, 3- CH_2), 4,97(d, J5Hz, 6-H), 5,53(d, J5Hz, 7-H), 6,40(s, tiazol 5-H).	2
20 35	$-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	Na	255nm (2,12 $\times 10^4$)	1760	(60MHz, en D_2O): 2,95(s, 6H), 3,55 (m, 6H), 3,95(ABq, 2- CH_2), 4,35(ABq, 3- CH_2), 5,02(d, J5Hz, 6-H), 5,55 (d, J5Hz, 7-H), 6,38 (s, tiazol 5-H).	2

Com- pues to Núm.	R ⁷	M	UV, λ max (ϵ en agua)	IR (KBr) cm ⁻¹	RMN δ ppm	Méto do Núm.
36	-CH ₂ COONa	Na	262nm (1,76 $\times 10^4$)	1761	(100MHz, en D ₂ O): 3,56 y 3,92(ABq, J18Hz, 2-CH ₂), 3,76 (s, CH ₂ CO), 4,16(s, CH ₂ CO), 4,20 y 4,62(ABq, J13Hz, 3- CH ₂), 5,24(d, J5Hz, 6-H), 5,79(d, J5Hz, 7-H), 6,65(s, tiazol 5-H).	2
37	-CH ₂ COOCH ₃	Na	261nm (1,64 $\times 10^4$)	1757	(100MHz, en D ₂ O): 3,52 y 3,87(ABq, J18Hz, 2-CH ₂), 3,70 (s, CH ₂ CO), 3,91(s, OCH ₃), 4,18 y 4,58 (ABq, J13Hz, 3-CH ₂), 5,20(d, J5Hz, 6-H), 5,75(d, J5Hz, 7-H), 6,60(s, tiazol 5-H).	2
38	-CH ₂ CONH ₂	Na	260nm (1,64 $\times 10^4$)	1762	(100MHz, en D ₂ O): 3,51 y 3,86(ABq, J18Hz, 2-CH ₂), 3,70 (s, CH CO), 4,18 y 4,57(ABq, 3-CH ₂), 5,19(d, J5Hz, 6-H), 5,75(d, J5Hz, 7-H), 6,58(s, tiazol 5-H).	2

Com- pues to Núm.	R ⁷	M	UV, λ máx (ε en agua)	IR (KBr) cm ⁻¹	RMN δ ppm	Méto do Núm.
5 39	-NHCH ₂ CH ₂ SO ₃ Na	Na	260nm (1,67 x10 ⁴)	1760	(60MHz, en D ₂ O): 3,23(t, J6Hz, CH ₂ SO ₃), 3,5-3,7(m, 3x CH ₂), 4,05 y 4,45 (ABq, J13Hz, 3-CH ₂), 5,04(d, J5Hz, 6-H), 5,58(d, J5Hz, 7-H), 6,48(s, tiazol 5-H).	2
10 40	-SCH ₂ COCH ₃	Na	260nm (1,58 x10 ⁴)	1765	(60MHz, en D ₂ O): 2,40(s, CH ₃), 3,4- 3,8(m, 2xCH ₂), 4,05 y 4,35(ABq, J14Hz, 3-CH ₂), 4,30(s, CH ₂ CO), 5,08(d, J5Hz, 6-H), 5,62(d, J5Hz, 7-H), 6,42(s, tia- zol 5-H).	2
15 20 25 41	-CH ₂ SCH ₃	Na	262nm (1,63 x10 ⁴)	1762	(100MHz, en D ₂ O): 2,24(s, CH ₃ S), 3,53 y 3,85(ABq, J18Hz, 2-CH ₂), 3,72(s, CH ₂ CO), 4,21(s, CH ₂ S), 4,25 y 4,59(ABq, J14Hz, 3-CH ₂), 5,20 (d, J5Hz, 6-H), 5,78 (d, J5Hz, 7-H), 6,58 (s, tiazol 5-H).	2
30						


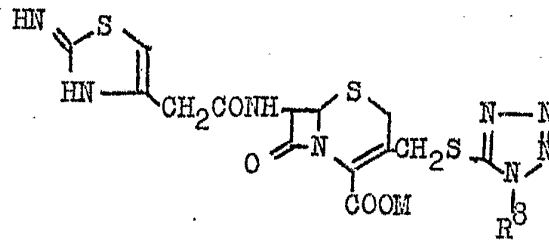
Com- pues to Núm.	R ⁷	M	UV, λ máx (ε en agua)	IR (KBr) cm ⁻¹	RMN δ ppm	Méto do Núm.
5 42	-CH ₂ SO ₂ CH ₃	Na	261nm (1,64 x10 ⁴)	1765	(100MHz, en D ₂ O): 3,32(s, CH ₃ SO ₂), 3,53 y 3,84(ABq, J18Hz, 2-CH ₂), 3,70 (s, CH ₂ CO), 4,23 y 4,59(ABq, J14Hz, 3- CH ₂), 5,19 y 5,74 (d en ambos), J5Hz, 6- y 7-H), 6,58(s, tiazol H).	2
15 43	-CH ₂ CON 	Na	262nm (1,65 x10 ⁴)	1770	(100MHz, en D ₂ O): 3,4-4,4(m, 12H), 5,21(d, J5Hz, 6-H), 5,77(d, J5Hz, 7-H), 6,60(s, tiazol 5-H).	2
20 44	-SCH ₂ CON(CH ₃) ₂	Na	260nm (1,70 x10 ⁴)	1765	(60MHz, en D ₂ O): 2,95 y 3,14(s en am bos, 2xCH ₃), 3,5-4,4 (m, 4xCH ₂), 5,04(d, J5Hz, 6-H), 5,64(d, J5Hz, 7-H), 6,45(s, tiazol 5-H).	2
25 30						

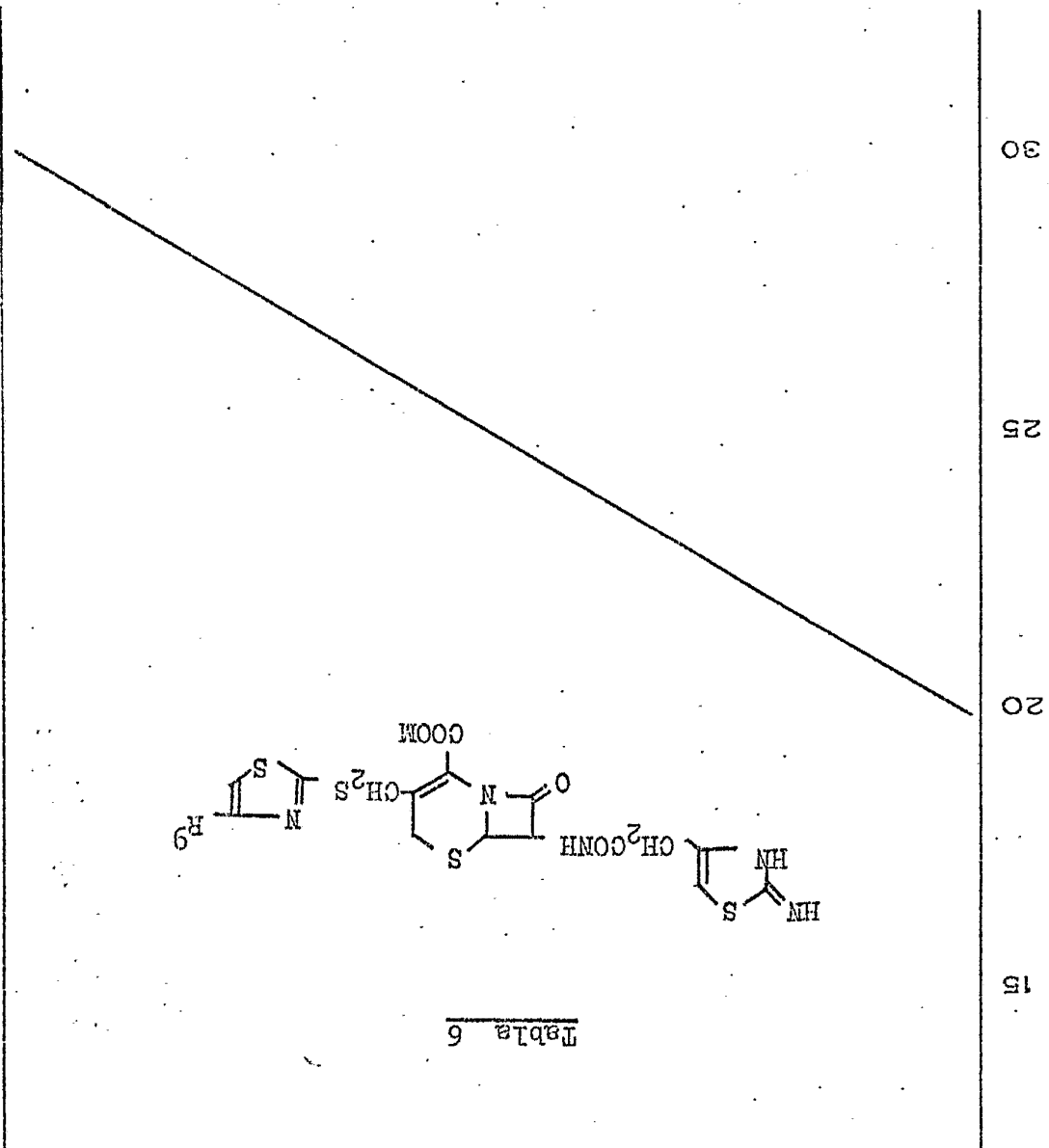
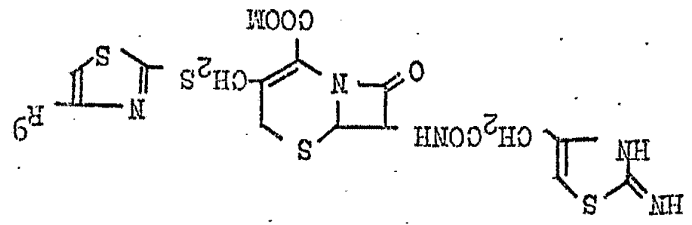
Tabla 5



Com- pues- to Núm.	R ⁸	M	UV, λ max (ε en agua)	IR (KBr) cm ⁻¹	RMN δ ppm	Méto- do Núm.
45	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	Na	261nm (1,71 x10 ⁴)	1765	(60MHz, en D ₂ O): 2,79(s, 2xCH ₃), 3,5- 4,8(m, 5xCH ₂), 5,09 (d, J5Hz, 6-H), 5,65 (d, J5Hz, 7-H), 6,48 (s, tiazol 5-H).	2
46	-CH ₂ CONH ₂	Na	259nm (1,48 x10 ⁴)	1765	(100MHz, en D ₂ O): 3,52 y 3,84(ABq, J18Hz, 2-CH ₂), 3,72 (s, CH ₂ CO), 4,24 y 4,49(ABq, J13Hz, 3- CH ₂), 5,20(d, J5Hz, 6-H), 5,42(s, NCH ₂ CO), 5,76(d, J5Hz, 7-H), 6,62(s, tia- zol 5-H).	2

Com- pues to Num.	H ⁸	M	UV, λ (ε en agua)	IR (KBr) cm ⁻¹	RMN δ ppm	Método do Num.
47	-CH ₂ CH ₂ OH	Ma		1760	(60MHz, en D ₂ O): 3,55(q, 2-CH ₂), 3,58(s, CH ₂ CO), 3,97(+, NCH ₂), 4,22 (q, 3-CH ₂), 4,49 (t, CH ₂ OH), 5,03(d, 7-H), 6,46(s, tra- zol 5-H).	2

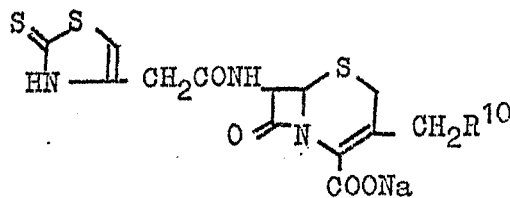
Tabla 6



Com- pues- to Núm.	R ⁹	M	UV, λ máx (ξ en agua)	IR (KBr) cm ⁻¹	RMN δ ppm	Méto- do Núm.
5 10 48	-CH ₂ COONa	Na	259nm (1,66 x10 ⁴)	1763	(100MHz, en D ₂ O): 3,44 y 3,83(ABq, J18Hz, 2-CH ₂), 3,69 (s, CH ₂ CO), 3,76(s, CH ₂ CO), 3,99 y 4,57(ABq, J14Hz, 3-CH ₂), 5,15(d, J5Hz, 6-H), 5,72 (d, J5Hz, 7-H), 6,58(s, tiazol si- tuado en la posi- ción 7, 5-H), 7,35 (s, tiazol situado en la posición 7, 5-H).	2

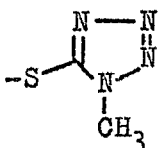
20

Tabla 7



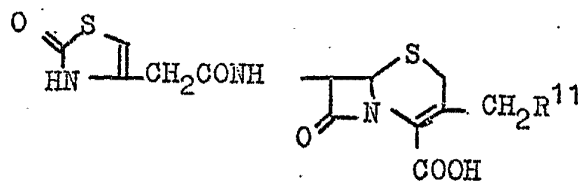
25

30

Com- pues to Núm.	R ¹⁰	UV, λ máx (ϵ en agua)	RMN δ ppm	Método do Núm.
49	-OCOCH ₃	250nm (8,39 $\times 10^3$) 310nm (1,16 $\times 10^4$)	(100MHz, en D ₂ O): 2,18(s, CH ₃ CO), 3,44 y 3,76(ABq, J18Hz, 2-CH ₂), 3,76(s, CH ₂ CO), 4,78 y 4,98(ABq, J13Hz, 3-CH ₂), 5,10(d, J5Hz, 6-H), 5,75(d, J5Hz, 7-H), 6,87(s, tiazolina 5-H).	3
50		270nm (1,03 $\times 10^4$) 310nm (8,80 $\times 10^3$)	(100MHz, en D ₂ O): 3,48 y 3,81(ABq, J18Hz, 2-CH ₂), 3,75 (s, CH ₂ CO), 4,09(s, tetrazol CH ₃), 4,39(ABq, J13Hz, 3-CH ₂), 5,13(d, J5Hz, 6-H), 5,67(d, J5Hz, 7-H), 6,84(s, tiazoli- na 5-H).	3

20

Tabla 8

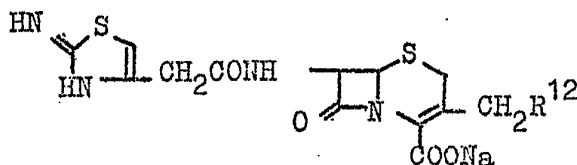


25

30

Com- pues- to Núm.	R ¹¹	UV, λ máx (ϵ en NaHCO ₃ acuoso al 1%)	RMN δ ppm	Méto- do Núm.
51	-OCOCH ₃	248nm (1,14 x 10 ⁴)	(100MHz, en d ₆ -DMSO): 3,01(s, CH ₃ CO), 3,33(s, CH ₂ CO), 3,43 y 3,66(ABq, J18Hz, 2-CH ₂), 4,69 y 5,00 (ABq, J13Hz, 3-CH ₂), 5,08 (d, J4,5Hz, 6-H), 5,69(dd, J4,5 y 8,0Hz, 7-H), 6,00 (s, tiazolina 5-H), 8,96 (d, J8,0Hz, CONH).	1

Tabla 9



Com- pues- to Núm.	R ¹²	UV, λ máx (ϵ en agua)	RMN δ ppm	Méto- do Núm.
52	-OCOCH ₃	256nm (1,35 x10 ⁴)	(100MHz, en d ₆ -DMSO): 2,01 (s, CH ₃ CO), 3,38(s, CH ₂ CO), 3,40 y 3,63(ABq, J18Hz, 2-CH ₂), 4,68 y 4,98(ABq, J13Hz, 3-CH ₂), 5,06(d, J5Hz, 6-H), 5,68(dd, J5 y 8Hz, 7-H), 6,23(s, tiazol 5-H), 6,90(ancho s, NH ₂), 8,82 (d, J8Hz, CONH), 9,20(ancho s, COOH).	2

Tabla 10

Espectros Antibacterianos
(mcg/ml., método de dilución con agar)

Com- puesto Núm.	Bacterias Gram-positivas		Bacterias Gram-negativas						
	S. <u>au- reus</u> 209P	S. <u>au- reus</u> 1840	E. <u>coli</u> NIHJ JC-2	E. <u>coli</u> O-111	E. <u>coli</u> T-7	K. <u>pneu- mo- niae</u> DT	P. <u>vul- garis</u> IFO 3988	P. <u>mor- gani</u> E53	
10	Cefalori- dina	≤0,2	0,39	3,13	1,56	>100	1,56	6,25	>100
	Cefazoli- na	≤0,2	0,78	1,56	0,78	50	1,56	6,25	100
	25	≤0,2	0,78	0,78	≤0,2	12,5	≤0,2	0,39	6,25
	26	0,78	3,13	0,78	≤0,2	25	≤0,2	0,39	12,5
15	27	0,39	0,78	0,78	≤0,2	12,5	≤0,2	0,39	≤0,2
	28	≤0,2	0,78	1,56	0,39	50	≤0,2	6,25	≤0,2
	32	0,78	1,56	0,78	≤0,2	25	≤0,2	≤0,2	3,13
	33	≤0,2	0,78	0,39	≤0,2	12,5	≤0,2	≤0,2	1,56
20	34	0,39	3,13	0,39	≤0,2	12,5	≤0,2	0,39	0,78
	35	1,56	3,13	0,78	≤0,2	6,25	≤0,2	1,56	1,56
	36	0,78	3,13	0,78	≤0,2	25	≤0,2	≤0,2	0,78
	38	≤0,2	1,56	0,39	≤0,2	25	≤0,2	≤0,2	0,78
25	39	0,78	3,13	0,78	≤0,2	25	≤0,2	≤0,2	0,78
	40	≤0,2	0,78	1,56	0,39	25	≤0,2	0,39	3,13
	41	≤0,2	0,78	1,56	0,39	25	≤0,2	0,39	25
	42	0,39	0,78	0,39	≤0,2	100	≤0,2	0,39	25

30

Com- puesto Núm.	Bacterias Gram-positivas		Bacterias Gram-negativas					
	S. <u>au-</u> <u>reus</u> 209P	S. <u>au-</u> <u>reus</u> 1840	E. <u>coli</u> NIHJ JC-2	E. <u>coli</u> O-111	E. <u>coli</u> T-7	K. <u>pneu-</u> <u>moniae</u> DT	P. <u>vul-</u> <u>garis</u> IFO 3988	P. <u>mor-</u> <u>ganii</u> Eb53
45	0,39	1,56	0,39	≤ 0,2	3,13	≤ 0,2	0,78	≤ 0,2
46	0,78	1,56	0,39	≤ 0,2	3,13	≤ 0,2	≤ 0,2	≤ 0,2
48	0,39	1,56	1,56	0,39	100	0,05	0,2	50
8	0,39	0,78	1,56	0,39	-	0,39	-	25
9	0,78	1,56	0,2	< 0,05	25	0,1	-	25
10	0,2	0,78	0,39	0,2	-	0,1	-	3,125
16	0,39	0,78	0,78	0,78	-	0,2	-	25
17	0,39	1,56	0,2	0,1	-	0,1	-	1,56
18	0,39	1,56	0,78	0,39	6,25	0,39	0,39	-
11	≤ 0,2	0,78	3,13	0,78	25	0,78	0,78	-
13	≤ 0,2	0,78	1,56	0,78	12,5	0,39	0,39	-
5	0,2	0,78	1,56	0,78	-	1,56	-	-
50	≤ 0,78	1,56	-	1,56	-	< 0,78	-	-

Tabla 11Efecto de Protección (DE_{50}^* , mg/kg) en Ratones infectados

Compuesto Núm.	DE_{50}^* mg/kg
28	0,812
29	< 0,625
36	< 0,625
38	< 0,625
Cefaloridina	2,81

Tabla 12

Compuesto Núm.	DE_{50}^* mg/kg
32	< 0,625
33	< 0,625
34	< 0,625
35	< 0,625
Cefaloridina	1,94

Tabla 13

Compuesto Núm.	DE ₅₀ * mg/kg
10	0,28
17	0,38
9	0,73
20	0,89
19	2,38
Cefaloridina	3,57
Cefazolina	3,1

* Animales de ensayo: Ratones macho (ICR/SLC):

5 ratones por grupo para cada
dosis simple

Infección: Por vía intraperitoneal con
Escherichia coli O-111

Administración: Una dosis subcutánea simple,
inmediatamente después de la
exposición a la infección

Período de observación: 7 días

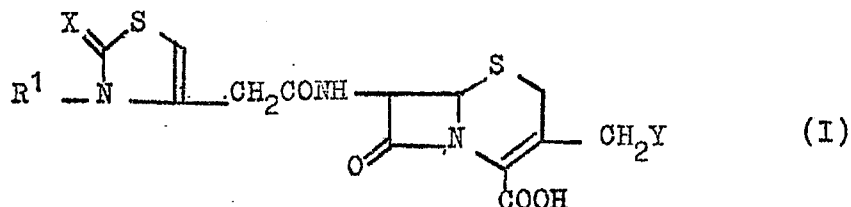
- REIVINDICACIONES -

Los puntos de invención propia y nueva, que se pre
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de

1 Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

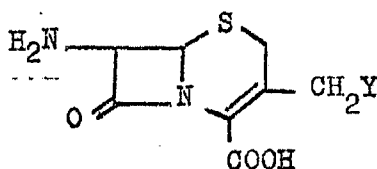
1ª.- Un procedimiento para obtener derivados de cefalosporina de la fórmula:

5



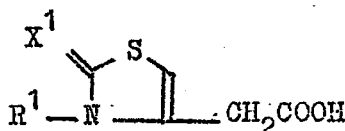
10 en la que R¹ representa hidrógeno o un grupo alcoholo, X representa oxígeno o azufre o un grupo de fórmula -NR² (donde R² es hidrógeno o un grupo alcoholo y, en el caso de ser un grupo alcoholo, puede formar un anillo con R¹), e Y representa un grupo acetoxi o un grupo de fórmula -SR³ (donde R³ es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que comprende la producción del compuesto (I) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula:

20



en la que Y tiene el mismo significado que antes, o una sal o éster del mismo, con un compuesto de la fórmula:

25



30 en la que X¹ representa oxígeno, azufre o un grupo imino pro

1 tegido y R¹ tiene el mismo significado que antes, o un deri
vado reactivo del mismo, y, si se desea, separar el grupo
protector del grupo imino.

5 2ª.- Un procedimiento para obtener derivados de co
falosporina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede, y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cuarenta y nueve hojas es-
critas a máquina por una sola cara.

10

Madrid, 29.ENE.1977

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder

15

20

25