

20 JUL 1978

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

11	NÚMERO	460.124
22	FECHA DE PRESENTACION	27-6-1977

16 A1



ESPAÑA

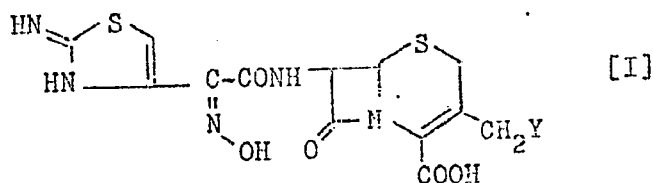
PATENTE DE INVENCION

10	PRORRIDADES:	12	FECHA	13	PAIS
2	NÚMERO				
	108101/76		8-9-76		Japón
17	FECHA DE PUBLICIDAD	31	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D/A61K		
24	TITULO DE LA INVENCION				
	"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN COMPUESTO DE 2-(S1R)-HIDROXITRIMINO-ACETAMIDA"				
37	SOLICITANTE (S)				
	TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.			(CaseF-2302)	
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE				
	27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka, Japón				
73	INVENTOR (ES)				
	Mitsuo Numata, Isao Minamida y Susumu Tsushima				
74	TITULAR (ES)				
74	REPRESENTANTE				
	DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ			(P-66.323)	

POOR
QUALITY

1 Esta invención se refiere a un procedimiento para producir nuevos agentes antimicrobianos valiosos para el tratamiento de enfermedades en animales, incluyendo aves domésticas, y seres humanos, y particularmente para la prevención o terapéutica de las enfermedades infecciosas causadas por bacterias Gram-positivas y Gram-negativas en aquellos animales.

5 Más concretamente, esta invención se refiere a un procedimiento para producir derivados de 2-(sin)-hidroimino-acetamida de fórmula



15 donde Y es hidroxilo, un amonio cuaternario o un tiorociclo que contiene nitrógeno, y una sal y éster de los mismos farmacéuticamente aceptables.

20 Hoy día se dispone en el mercado de varios tipos de cefalosporinas semisintéticas, conocidas como poseedoras de espectros antibacterianos amplios, y se han empleado clínicamente para el tratamiento de diversas enfermedades infecciosas. Sin embargo, se ha informado que tales agentes no son prácticamente activos contra todas las bacterias patógenas que se encuentran en situaciones clínicas. Por ejemplo, se ha informado que ciertas cepas de Escherichia coli, ciertas bacterias Citrobacter, una gran mayoría de bacterias patógenas indol-positivas del género Proteus, el género Enterobacter, el género Serratia y el género Pseudomonas, son resistentes a las cefalosporinas (Warren E. Wick, Cefalosporinas y penicilinas; Chemistry and Biology, Cap. 11, edi-

25

30

1 tado por E. H. Flynn, Academic Press, 1972). Por lo tanto,
aún se continúa la investigación de nuevas cefalosporinas
clínicamente aplicables a estos microorganismos patógenos.

5 En estas circunstancias, en la presente invención
se ha seguido creando un enorme número de nuevos derivados
de cefalosporinas, y examinando sus propiedades farmacéuti-
cas. Ahora se ha logrado sintetizar los derivados anteriores
[I] de cefalosporina, sus sales y ésteres, y se ha encon-
trado que esos compuestos son inhibitorios contra una gran
10 variedad de bacterias, incluyendo bacterias Gram-positivas
y bacterias Gram-negativas.

15 Particularmente, las características beneficiosas
de la actividad antimicrobiana de los compuestos de esta
invención son como siguen. Un grupo preferido de compuestos
de esta invención, no sólo muestra una actividad práctica-
mente suficiente contra bacterias Gram-positivas, incluyen-
do el Staphylococcus aureus, sino también muestran activi-
dad contra un amplio espectro de bacterias Gram-negativas,
incluyendo el Escherichia coli, Klebsiella pneumonias, Pro-
20 teus vulgaris, Proteus mirabilis, Proteus morganii, Proteus
rettgeri, Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae y Se-
rriatia marcescens. Estas características superiores son más
pronunciadas en su actividad contra los mutantes de las bac-
terias antes citadas que tienen beta-lactatasa (cefalospori-
25 nasa).

Haciendo referencia a la fórmula [I], Y es hidro-
xilo, un amonio cuaternario y un tiorheterociclo que contie-
ne nitrógeno.

30 El amonio cuaternario puede ser un piridinio sus-
tituido de fórmula general

060678

POOR
QUALITY

1



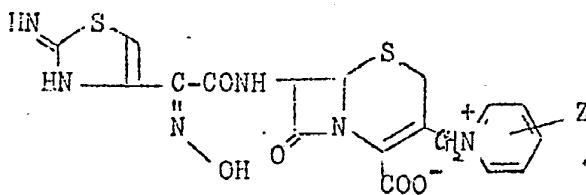
5

10

15

[donde Z es hidrógeno, un alcoholo de uno a cuatro átomos de carbono (por ej. metilo), carbamoilo, carboxi, sulfo o un alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono (por ej. metoxi], que incluye piridinio, un piridinio sustituido por carbamoilo (por ej. 3-carbamoilpiridinio, 4-carbamoilpiridinio, etc), un piridinio sustituido por sulfo (por ej. 4-sulfopiridinio, etc), un piridinio alcoholado (por ej. 3-metilpiridinio, 4-metilpiridinio), un carboxipiridinio (por ej. 3-carboxipiridinio, 4-carboxipiridinio, etc). El amonio cuaternario puede ser quinoleinio, picolinio, lutidinio, etc. Una clase referida del amonio cuaternario es un piridinio que puede estar sustituido por carbamoilo en la posición 4 sobre el anillo de piridinio. Cuando el compuesto de la presente invención contiene un grupo amonio cuaternario, puede tomar una estructura de betaina, por ejemplo:

20



25

donde Z tiene el mismo significado definido anteriormente.

30

060678

El grupo tiorheterocíclico que contiene nitrógeno representado por Y puede ser un grupo de fórmula -S-Het, donde Het es un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de uno a cuatro átomos de nitrógeno, y que opcionalmente contiene además un átomo de oxígeno o azufre, y di

POOR
QUALITY

1 cho grupo heterocíclico tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes. Como tales grupos heterocíclicos pueden citarse los grupos heterocíclicos de seis miembros que incluyen un átomo de nitrógeno solamente (por ej. piridilo, N-oxopiridilo),

5 los grupos heterocíclicos de seis miembros que incluyen dos átomos de nitrógeno (por ej. pirimidilo, piridazinilo, N-oxopiridazinilo), los grupos heterocíclicos de cinco miembros que incluyen dos átomos de nitrógeno (por ej. pirazolilo, imidazolilo, etc) los grupos heterocíclicos de cinco miembros que incluyen un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre (por ej. tiazolilo), grupos heterocíclicos de cinco miembros que incluyen dos átomos de nitrógeno y un átomo de azufre (por ej. 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo),

10 los grupos heterocíclicos de cinco miembros que incluyen dos átomos de nitrógeno y un átomo de oxígeno (por ej. 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo), los grupos heterocíclicos de cinco miembros que incluyen tres átomos de nitrógeno (por ej. 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), y los grupos heterocíclicos de cinco miembros que incluyen cuatro átomos de nitrógeno (por ej. 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo). Tales grupos heterocíclicos pueden tener, preferiblemente, uno o dos sustituyentes sobre el anillo heterocíclico. El sustituyente es, por

15 ejemplo, un alcoholilo de uno a cuatro átomos de carbono (por ej. metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, etc); un halogenoalcoholilo de uno a cuatro átomos de carbono (por ej. trifluorometilo); un alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono (por ej. metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, etc); halógeno (por ej. cloro, bromo, etc); hidroxilo;

20

25

30

060678

**POOR
QUALITY**

1 mercapto; amino; carboxilo; carbamoilo; un radical de fórmula $-X-Z^1$ donde X es un alcoholeno de uno a cuatro átomos de carbono y Z^1 es hidroxilo, mercapto, amino, un mono- o dialcoholamino cuyo alcohol tiene de uno a cuatro átomos

5 de carbono (por ej. dimetilamino, monoetilamino, etc), guanilo, carboxilo, sulfo, carbamoilo, un alcoxicarbonilo cuyo alcohol tiene de uno a cuatro átomos de carbono (por ej. metoxicarbonilo, etoxicarbonilo), un mono- o di-alcoholcarbamoilo cuyo alcohol tiene de uno a cuatro átomos de

10 carbono (por ej. N,N-dimetilcarbamoilo), un alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono (por ej. metoxi, etoxi, n-propoxi), un alcoholtio cuyo alcohol tiene de uno a cuatro átomos de carbono (por ej. metiltio), un alcohol sulfonilo cuyo alcohol tiene de uno a cuatro átomos de carbono (por ej. metil-

15 sulfonilo) o un alcoholcarbonilo cuyo alcohol tiene de uno a cuatro átomos de carbono (por ej. acetilo, n-propionilo); un radical de fórmula $-S-Z^2$, donde Z^2 es un alcohol de uno a cuatro átomos de carbono, o el radical antes definido $-X-Z^1$; o un radical de fórmula $-N \begin{matrix} \swarrow Z^3 \\ \searrow Z^4 \end{matrix}$ donde Z^3 y Z^4 son

20 individualmente un alcohol de uno a cuatro átomos de carbono, el radical $-X-Z^1$ antes definido, un alcoxicarbonilo cuyo alcohol tiene de uno a cuatro átomos de carbono (por ej. metoxicarbonilo), un alcoholcarbonilo cuyo alcohol tiene de uno a cuatro átomos de carbono (por ej. acetilo), carbamoilo o un mono- o di-alcoholcarbamoilo cuyo alcohol tiene de uno a cuatro átomos de carbono (por ej. N,N-dimetil-

25 carbamoilo), etc.

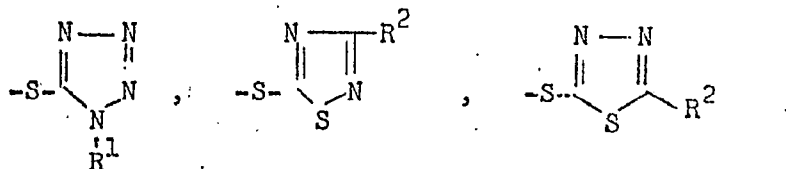
Así pues, el sustituyente de fórmula $-X-Z^1$ sobre el grupo heterocíclico (Het) incluye carboximetilo, carbamoilmetilo, un mono- o di-alcohol(C_{1-4})carbamoilmetilo (por

30

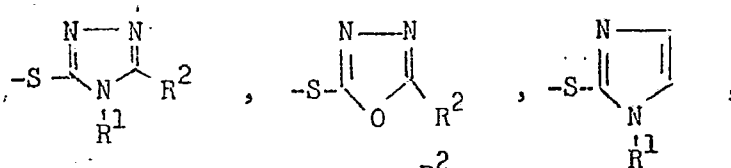
1 ej. N,N-dimetilcarbamoilmetilo), hidroxialcoholo (C₁₋₄) (por
 -ej. hidroximetilo, 2-hidroxi-etilo), un alcoholo(C₁₋₄)-car-
 boniloxi-alcoholo (C₁₋₄) (por ej. acetoximetilo, 2-acetoxie-
 5 tilo), un alcoxi(C₁₋₄)carbonilmetilo (por ej. metoxicarbo-
 nilmetilo), metiltiometilo, metilsulfonilmetilo, aminoetilo,
 un mono- o di-alcohol(C₁₋₄)-amino-alcoholo (C₁₋₄) (por ej.
 N,N-dimetilaminoetilo, N-metilaminoetilo, N,N-dimetilaminoe-
 tilo), guanilmetilo, guaniletilo, etc. El sustituyente de
 fórmula -S-Z² sobre el grupo heterocíclico (Het) incluye
 10 metiltio, 2-hidroxi-etiltio, 2-acetoxi-etiltio, carboximetil-
 tio, un alcoxi (C₁₋₄)carbonilmetiltio (por ej. metoxicarbo-
 nilmetiltio), carbamoilmetiltio, N,N-dimetilcarbamoiltio,
 acetilmetiltio, 2-sulfoetiltio, etc.

El sustituyente de fórmula $-N \begin{matrix} R^3 \\ R^4 \end{matrix}$ sobre el grupo
 15 heterocíclico (Het) incluye un mono- o di-alcohol(C₁₋₄)ami-
 no (por ej. metilamino), un sulfoalcohol(C₁₋₄)amino (por ej.
 2-sulfoetilamino), un hidroxialcoholo(C₁₋₄)amino (por ej. 2-
 -hidroxi-etilamino), un mono- o di-alcohol(C₁₋₄)amino-alco-
 hil(C₁₋₄)amino (por ej. 2-dimetilaminoetilamino), un alco-
 20 hil(C₁₋₄)carbonilamino (por ej. acetilamino), 2-dimetilami-
 noacetilamino, un alcoxi(C₁₋₄)-carbonilamino (por ej. meto-
 xicarbonilamino), etc.

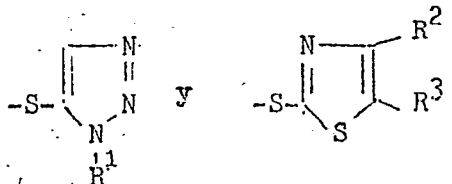
La clase importante de los grupos tiorheterocíclici-
 cos que contienen nitrógeno representados por Y se muestra
 25 en las fórmulas



1



5



10

donde R^1 es hidrógeno o un radical de fórmula $-(CH_2)_n P$ [en la que n es un número entero de 1 a 3, y P es hidrógeno, hidroxilo, un alcoxi(C_{1-4}), un alcohol(C_{1-4})tio, un radical de fórmula $-COOR^4$ (en la que R^4 es hidrógeno o un alcoholo de C_{1-4}), un radical de fórmula $-CON \begin{matrix} R^5 \\ \diagdown \\ R^6 \end{matrix}$ (en la que R^5 y R^6 son individualmente hidrógeno o un alcoholo de (C_{1-4}) o un radical de fórmula $-N \begin{matrix} R^5 \\ \diagdown \\ R^6 \end{matrix}$ (en la que R^5 y R^6 tienen los mismos significados definidos antes)], y R^2 y R^3 son individualmente hidrógeno, amino, carbamilo, un radical de fórmula $-NHCOOR^7$ (donde R^7 es un alcoholo de C_{1-4}), un radical de fórmula $-S-(CH_2)_n Q$ (donde n es un número entero de 1 a 3 y Q es carboxilo, hidroxil, hidrógeno o sulfo) o un radical de fórmula $-(CH_2)_n P$ (donde n y P tienen los mismos significados definidos anteriormente). En lo dicho anteriormente, "alcoholo(C_{1-4})" y "alcoxi(C_{1-4})" significan "alcoholo de uno a cuatro átomos de carbono" y "alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono", respectivamente. Esto se aplica también en adelante.

25

La clase interesante del sustituyente Y es hidrógeno, acetoxi, carbamilo, o la clase importante antes citada de los grupos tioheterocíclicos que contienen nitrógeno.

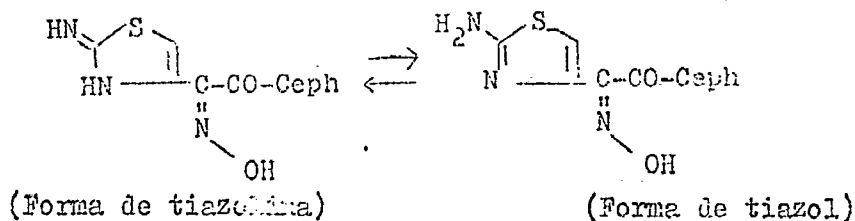
30

La clase más preferida del sustituyente Y es acetoxi, carbamilo, 1,2,4-tiadiazol-5-iltio sustituido en 3,

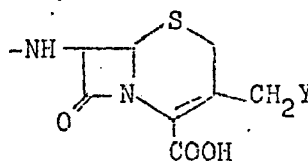
1 1,3,4-oxadiazol-5-iltio sustituido en 2, imidazol-2-iltio
-sustituido en 1, 1H-tetrazol-5-iltio sustituido en 1; 1,3,4-
-tiadiazol-5-iltio sustituido en 2; 1,2,4-triazol-5-iltio
disustituido en 3,4; ó tiazol-2-iltio sustituido en 4, sien
5 do el sustituyente metilo, carboximetilo, hidroximetilo, hi
droxietilo, carbamoilmetilo, 2-N,N-dimetilaminoetilo, meto-
ximetilo o etoxicarbonilmetilo, siendo iguales o diferentes
los dos sustituyentes del 1,2,4-triazol-5-iltio disustituf-
do en 3,4. Para el fin de combatir las bacterias, el com-
:0 puesto [I] puede emplearse en forma de compuesto de ión
anfótero (ión positivo y negativo) libre, o en otras formas,
tales como sales farmacéuticamente aceptables, por ej. las
sales de cationes no tóxicos, como sodio, potasio, etc; las
sales de aminoácidos básicos, tales como arginina, orniti-
15 na, lisina, histidina, etc; las sales de polihidroxiálcohi-
laminas, tales como N-metilglucamina, dietanolamina, trie-
tanolamina, trishidroximetilaminotrishidroximetilaminometan-
o, etc; las sales de los ácidos inorgánicos tales como áca-
do clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfó-
20 rico, etc; y las sales de ácidos orgánicos (por ej. ácido
oxálico, ácido fumárico, ácido tartárico, etc). El compues-
to [I] o su sal antes citada puede emplearse en forma de
derivados de éster biológicamente activos en la función 4-
-carboxilo, derivados de éster que contribuirán a un nivel
25 en sangre elevado y una mayor duración de su eficacia. Como
éster útil para el fin anterior, puede citarse el grupo que
consta de un éster de alcoxi(C₁₋₄)metilo, un éster alcoxi-
(C₁₋₄)etilo, un éster de alcohol(C₁₋₄)tiometilo, un éster
de alcohol(C₁₋₄)carboniloximetilo, o un éster de alcoxi(C₁₋₄)-
30 carboniloxialcohilo (por ej. alcoxi(C₁₋₄)carboniloximetilo,

1 etc). Más concretamente, el éster incluye éster de metoxie-
 5 tilo, éster de etoximetilo, éster de isopropoximetilo, és-
 ter de α -metoxietilo, éster de α -etoxietilo, éster de
 etiltiommetilo, éster de isopropiltiommetilo, éster de piva-
 loiloximetilo, éster de alfa-acetoxibutilo, y éster de 1-
 -(etoxicarbonilo)etilo, etc.

Los compuestos de esta invención pueden asumir un
 par de formas tautómeras por medio de la tautomerización
 que se muestra a continuación



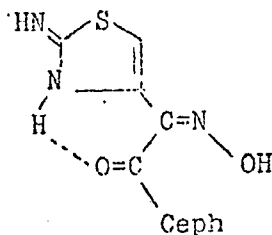
15 (donde Ceph significa



20 El modo de existencia a este tipo de compuestos
 ha sido estudiado por muchos investigadores y la bibliogra-
 fía se refiere a la forma de tiazolidina en varios casos [G.
 J. Kruger y G. Gafner, Acta Cryst. B 27, 326 (1971); y J. M.
 Vandenbelt y L. Doub, J. Am. Chem. Soc. 66, 1633 (1944)] y
 la forma de tiazol en otros casos [L.M. Werbel, Chem & Ind.
 25 (1966), 1634].

Sin embargo, con base en las varias determinacio-
 nes, se cree que los compuestos de esta invención asumen
 predominantemente la forma de tiazolidina, ya que esta forma
 particular está estabilizada por una contribución del enla-
 ce de hidrógeno mostrado en la fórmula siguiente

1



5

10

15

20

25

donde el símbolo Ceph tiene el significado definido antes. No obstante, como ocurre en cualquier relación en equilibrio de este tipo, el equilibrio anterior puede desplazarse hacia cualquier lado como respuesta a las diversas condiciones en las que los compuestos de esta invención pueden colocarse, tales como el pH y la polaridad del disolvente, la temperatura, las clases de sustituyentes y otros parámetros. Por lo tanto, los compuestos de esta invención pueden denominarse por cualquiera de estos sistemas alternativos o sus correspondientes nomenclaturas. Sin embargo, en esta memoria y en las reivindicaciones anexas, todos los compuestos de la invención se designan por sus formas de tiazolina. Ha de considerarse que esta invención comprende todos los tautómeros anteriores.

Los compuestos de esta invención son activos contra bacterias Gram-positivas, así como contra bacterias Gram-negativas, como se ha dicho anteriormente. Pueden administrarse con seguridad, ya que son medicamentos de cefalosporinas, en forma de polvos o en forma de disolución, suspensión, unguento y otras formas de dosificación, formuladas con excipientes vehículos o soportes fisiológicamente aceptables, de modo convencional. Tales soportes, vehículos o excipientes incluyen el agua, disolución salina fisiológica para disolución o inyección, y almidón o lactosa

060678

1 para polvos. Entre ellos, se prefiere la disolución salina
fisiológica.

Los compuestos de esta invención pueden emplearse,
por ejemplo, como medicamentos seguros para la prevención
5 o terapéutica de las enfermedades infecciosas causadas por
bacterias, incluyendo las enfermedades con formación de
pústulas, infecciones del tracto respiratorio, infecciones
de los conductos biliares, infecciones intestinales, infec-
ciones del tracto urinario y las infecciones gineco-obsté-
10 tricas. Los pacientes a recibir la administración incluyen
los seres humanos y otros animales de sangre caliente, in-
cluyendo ratas, ratones, perros, caballos, etc.

Para la terapia de las enfermedades anteriores,
por ejemplo las infecciones del tracto urinario, los com-
15 puestos ilustrativos siguientes, entre otros productos fi-
nales de esta invención, se administran preferiblemente,
por vía intramuscular o intravenosa, a un nivel de dosifi-
cación diaria de alrededor de 1 a 20 mg por kg de peso cor-
poral en el caso de seres humanos adultos, en tres o cuatro
20 dosis por día divididas:

7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido $\sqrt{7}$ -3-
-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato de
sodio (isómero sin);

ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-aceta-
25 mido $\sqrt{7}$ -3- $\sqrt{1}$ -(2,N,N-dimetilaminoetil)tetrazol-5-il $\sqrt{7}$ tiometil-
-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin);

7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido $\sqrt{7}$ -3-
- $\sqrt{1}$ -(3,N,N-dimetilaminopropil)tetrazol-5-il $\sqrt{7}$ tiometil-3-ce-
fem-4-carboxilato de sodio (isómero sin);

30 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido $\sqrt{7}$ -3-

- 1 -(1,2,3-triazol-4-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato de sodio (isómero sin);
- 5 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido $\sqrt{7}$ -3-(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato de sodio (isómero sin);
- 5 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido $\sqrt{7}$ -3-(3,4-dimetil-1,2,4-triazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato de sodio (isómero sin);
- 10 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido $\sqrt{7}$ -3-(3-hidroximetil-4-metil-1,2,4-triazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato de sodio (isómero sin);
- 10 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido $\sqrt{7}$ -3-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-il)tiometil-4-cefem-4-carboxilato de sodio (isómero sin);
- 15 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido $\sqrt{7}$ -3-(4-carboximetiltiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato disódico (isómero sin);
- 15 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido $\sqrt{7}$ -3-(2-metoximetil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato (isómero sin);
- 20 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido $\sqrt{7}$ -3- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxietil)-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-4-cefem-4-carboxilato de sodio (isómero sin);
- 25 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido $\sqrt{7}$ -3-(2-etoxicarbonilmetil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato (isómero sin).

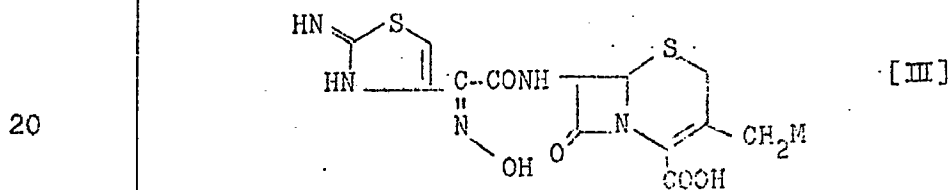
Teniendo en cuenta sus propiedades antibacterianas, los compuestos de esta invención pueden usarse como agente antiinfeccioso o como desinfectante para eliminar bacterias, incluyendo las bacterias citadas antes o que se mencionan

1 más adelante, de los instrumentos quirúrgicos o de las sa-
 2 las de hospitales.

3 Por ejemplo, los instrumentos quirúrgicos se po-
 4 nen durante 2 días en una disolución acuosa que contiene
 5 1000 ug/ml de cualquier compuesto de esta invención con el
 6 fin antedicho.

7 En cuanto a las propiedades antibacterianas, el
 8 compuesto [I] y su sal tienen actividad antibacteriana su-
 9 perior a la del éster del compuesto [I] como tal. Sin em-
 10 bargo, el éster se hidroliza, por ejemplo en el tejido vi-
 11 vo del paciente, y el éster se convierte en el compuesto
 12 [I] o su sal.

13 Los compuestos de la presente invención pueden
 14 producirse por el método de reacción por desplazamiento
 15 nucleófilo. El compuesto objeto de la presente invención
 16 se produce por un método que comprende hacer reaccionar un
 17 compuesto de fórmula



21 donde M es un aciloxi, o una sal o un éster del mismo, con
 22 agua, una amina correspondiente al amonio cuaternario, o un
 23 tior heterocíclico que contiene nitrógeno.

24 La sal de los compuestos (III) incluye una sal de
 25 adición de ácido (por ej. sal de ácido clorhídrico, sal de
 26 ácido sulfúrico, sal de ácido nítrico, etc) en la función
 27 básica del compuesto (III), y la sal de adición de base (por
 28 ej. sal de sodio, sal de potasio, sal de piridina, sal de
 29

1 trietilamina, etc) en la función ácida del compuesto (III).
Los ésteres de los compuestos (III) son los que corresponden a los ésteres antes citados de los compuestos [I].

5 El grupo aciloxi M puede ser, por ejemplo, acetiloxi, 3-oxobutiriloxi, 3-carboxipropioniloxi, 2-carboxibenzoiloxi, mandeliloxi, 2-(N-carbetoxicarbamoil)benzoiloxi, 2-(N-carbetoxisulfamoil)benzoiloxi, 2-carboxi-3(ó 6)-nitrobenzoiloxi u otros grupos aciloxi tales como los mencionados en las solicitudes de patente alemanas expuestas al público (OLS) 2607054 y 2619243. Esta reacción de transformación, considerada sólo en el contexto de la posición 3 del anillo de cefem que ha de transformarse, es una reacción de sustitución nucleófila del grupo 3-aciloxi, y, como tal, es esencialmente idéntica a las reacciones de sustitución nucleófila descritas en varias publicaciones y patentes de la técnica anterior (por ej. E.H. Flynn (ed.) "Cephalosporins and Penicillins" ("Cefalosporinas y penicilinas"), Cap. 4, Parte 5, 151, 1972, Academic Press; Publicación de patente japonesa 17936/1964; Publicación de patente japonesa 26972/20 1964; y Publicación de patente japonesa 11283/1968). Por lo tanto, la anterior reacción puede efectuarse por cualquiera de esos métodos conocidos, o cualquier método similar a los mismos.

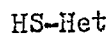
25 En cuanto a la reacción entre el compuesto [III], su sal o su éster, y el agua, la reacción tiene lugar según la hidrólisis conocida. La reacción de hidrólisis se efectúa normalmente a una temperatura de entre -20°C y 50°C. La reacción transcurre más rápidamente en presencia de una base inorgánica (por ej. hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc). La reacción llega a completarse en un periodo de 48 horas.

1 En cuanto a la reacción entre la amina y el com-
 puesto [III] o su sal, la amina es una que corresponde al
 amonio cuaternario. Así, pues, la amina a emplear en la
 reacción incluye un compuesto de piridina de fórmula



donde Z tiene el mismo significado definido anteriormente.
 La cantidad de amina es de 1,0 a 10 moles por mol del com-
 puesto [III] o su sal. La reacción se efectúa a una tempera-
 10 tura de entre 0 y 100°C. La reacción se lleva a cabo ventajosa-
 mente en presencia de un disolvente orgánico o inorgá-
 nico. Son ejemplos del disolvente el agua, el óxido de deu-
 terio, la dimetilformamida, dimetilacetamida, el dioxano,
 15 la acetona, el metanol, el etanol, dimetilsulfóxido, aceto-
 nitrilo, tetrahidrofurano, etc., o sus mezclas. La reacción
 llega a completarse en 48 horas.

En cuanto a la reacción entre el tiol heterocíclico
 que contiene nitrógeno y el compuesto [III] o su sal, el
 20 tiol heterocíclico que contiene nitrógeno es un compuesto
 de tiol que corresponde al grupo tioheterocíclico que con-
 tiene nitrógeno antes definido. Así pues, el tiol hetero-
 cíclico que contiene nitrógeno incluye el compuesto de fór-
 mula



donde Het tiene el mismo significado definido antes. El
 tiol heterocíclico que contiene nitrógeno puede usarse en
 forma de tiol libre como tal, pero ventajosamente se emplea
 en forma de una sal tal como una sal de metal alcalino, por
 30 ej. la sal de sodio o de potasio. La cantidad del tiol he-

1 terocíclico que contiene nitrógeno con relación al compues-
to [III] o su sal es de 1,0 a 5,0 moles por mol del compues-
to [III] o su sal. Esta reacción se efectúa preferiblemente
5 en un disolvente. El disolvente puede ser, por ejemplo,
agua, óxido de deuterio o un disolvente orgánico que es fá-
cilmente miscible con el agua y no reacciona con los mate-
riales de partida, por ej. dimetilformamida, dimetilacetami-
da, dioxano, acetona, alcohol, acetonitrilo, dimetilsulfó-
10 xido, tetrahidrofurano, etc. Aunque la temperatura y el
tiempo de reacción dependen del material de partida y el di-
solvente, entre otros factores, la reacción se efectúa ge-
neralmente a una temperatura apropiada de desde 0 a 100°C,
durante un tiempo apropiado de desde unos pocos minutos a
15 varios días. La reacción se efectúa en una zona próxima a
la neutralidad, es decir entre pH 2 y pH 8, y preferible-
mente en el intervalo de pH 5 a 8. Opcionalmente, la reac-
ción puede efectuarse más suavemente incorporando una sal
de amonio cuaternario que tiene propiedades tensioactivas,
tal como bromuro de trimetilbencilamonio, bromuro de trie-
20 tilbencilamonio o hidróxido de trietilbencilamonio, en el
sistema de reacción. Además, se obtienen resultados venta-
josos cuando la reacción se efectúa en una atmósfera de gas
inerte, por ej. nitrógeno, para evitar la oxidación atmos-
férica.

25 Cuando el producto final [I] se obtiene en forma
de ácido libre, puede convertirse en una sal farmacéutica-
mente aceptable por un procedimiento convencional per se.

30 Cuando el producto final de la presente invención
se obtiene en forma de una sal, puede convertirse en la for-
ma libre o en cualquier otra sal por un procedimiento muy

1 conocido per se.

5 Cuando el producto final de la presente invención se obtiene en forma de ácido carboxílico libre o su sal en la posición 4, puede esterificarse según medios convencio-
nales, habiéndose definido antes con detalle la clase de
éster. Más concretamente, el éster se produce por un méto-
do que comprende hacer reaccionar un compuesto [I], o una
sal o un derivado reactivo del mismo, con un compuesto de
fórmula



en la que R^{10} es un radical de éster, o un derivado reacti-
vo del mismo. La clase de sal del compuesto [I] incluye la
del compuesto [II], y la clase de derivado reactivo del com-
puesto [I] es la misma que la del compuesto [V]. El deri-
vado reactivo del compuesto [VI] incluye un compuesto de
15 fórmula $\text{Hal-R}^{10'}$ [VI], en la que Hal es halógeno y $\text{R}^{10'}$ es
un alcoxi(C_{1-4})metilo, un alcoxi(C_{1-4})etilo, un alcohol(C_{1-4})-
tiometilo, un alcohol(C_{1-4})carboniloximetilo, o un alcoxi-
(C_{1-4})carboniloxialcoholo(C_{1-4}). Los ejemplos de estos gru-
pos se han citado con detalle anteriormente con referencia
20 al compuesto [I].

El símbolo Hal significa cloro, flúor, bromo o yo-
do, y es preferiblemente yodo o bromo.

25 Así, son ejemplos del compuesto de fórmula [VI] el
cloruro de metoximetilo, cloruro de metiltiometilo, acetato
de clorometilo, acetato de bromometilo, pivalato de bromome-
tilo, pivalato de yodometilo, etoxicarbonato de yodometilo,
etc.

30 Cuando el compuesto de partida [I] se usa en for-

1 ma de ácido carboxílico libre en la posición 4, es preferi-
ble efectuar la reacción en presencia de una base. Son ejem-
plos de la base las bases inorgánicas, tales como bicarbo-
nato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de litio,
5 carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc., y una base
orgánica, tal como dicitclohexilamina, morfolina, N-etilani-
lina, N,N-dietilanilina, N-metilmorfolina, piridina, trieti-
lamina, etc.

10 La reacción puede efectuarse en un disolvente tal
como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilaceta-
mida, diclorometano, cloroformo, dimetilsulfóxido, éter die-
tílico, tetrahidrofurano, acetona, metil-etil-cetona, anhí-
drido sulfúrico líquido. Entre ellas se prefieren la dime-
tilformamida, acetona, el acetonitrilo y el anhídrido sul-
fúrico líquido.
15

La proporción de la base es usualmente de un equi-
valente con respecto al compuesto de partida [I] o su sal.

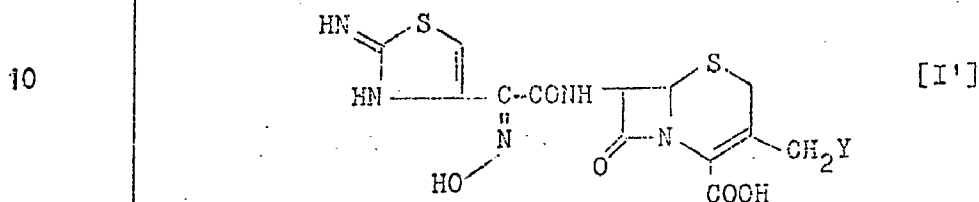
20 La reacción se efectúa preferiblemente a una tem-
peratura de entre -20 y +20°C. Cuando se usa como disolven-
te anhídrido sulfúrico líquido, la temperatura de reacción
está preferiblemente en un intervalo de desde -20°C a -10°C.

25 El tiempo de reacción varía con la clase de mate-
riales de partida, la temperatura de reacción, la clase de
disolvente, etc., pero usualmente está en el intervalo de
10 minutos a 120 horas.

Después de cualquiera de las reacciones que produ-
cen los compuestos de la presente invención, el compuesto
deseado se aísla de la mezcla de reacción según procedimien-
tos conocidos per se. El compuesto de la presente invención
puede purificarse de modo conocido. Son ejemplos de estos
30

1 procedimientos la extracción, la concentración, ajuste de
 pH, cristalización, recristalización, cromatografía, etc.

El compuesto [I], o una sal o éster del mismo de
 esta invención, tiene un grupo hidroxilo en la configura-
 5 ción sin con relación al grupo acetamido (es decir -CONH-) en la posición 7. Sin embargo, hay casos en que la forma-
 ción del compuesto [I] va acompañada de la formación del
 isómero anti de fórmula



donde Y tiene el mismo significado definido anteriormente, o
 una sal o éster correspondiente del mismo, incluso aunque
 sólo se use el correspondiente compuesto de partida isomé-
 15 rico de forma sin. Pero en el método que comprende la reac-
 ción entre (1) el compuesto [III] o una sal del mismo, y
 (2) agua, la amina o el tiorheterociclo que contiene nitro-
 geno, cuando el material de partida [III] o una sal o és-
 20 ter de los mismos es un isómero sin sustancialmente puro,
 el rendimiento de isómero anti [I'] no excede del 10% del
 del compuesto [I].

Naturalmente, cuando se emplea un compuesto de par-
 tida isómero [III] de forma sin en combinación con el co-
 25 rrespondiente compuesto isómero anti, la mezcla de reacción
 contiene el compuesto [I] y el [I'] (es decir es una mez-
 cla isómera de sin y anti). Naturalmente, éste es también
 el caso en que se emplea una sal o éster del compuesto
 [III] como material de partida. El isómero sin [I] preten-
 30 dido, o una sal o éster del mismo, se separa o aísla fácil-

1 mente por métodos bien conocidos, tales como cromatografía,
cristalización fraccionada, etc.

5 El tiol heterocíclico que contiene nitrógeno (por
ej. el compuesto antes citado de fórmula HS-Het, donde Het
tiene el mismo significado definido anteriormente) puede
producirse 1) por los métodos conocidos per se descritos,
por ejemplo, en el capítulo 5 de "Heterocyclic Chemistry"
(A.R. Katritzky y J.M. Lagowsky, John Wiley and Sons,
1960), el capítulo 1 de Heterocyclic Compounds, Vol 8 (R.
10 C. Elderfield, John Wiley and Sons, 1967), Advances in
Heterocyclic Chemistry, Vol 9 (A.R. Katritzky y J.A. Boul-
ton, Academic Press, 1968, pags 155 a 209, y Dai Yuki Kagaku
(Munio Kotake (ed), Asakura Shoten, Vol 13, o por métodos
similares a estos conocidos, ó 2) sometiendo cualquier tiol
15 heterocíclico que contiene nitrógeno, tanto si es conocido
como si se produce por cualquiera de los métodos 1) conoci-
dos, a una reacción o reacciones de modificación química
conocida per se de cualquier grupo o grupos funcionales dis-
tintos del grupo tiol.

20 La presente invención se ilustra con más detalle
a continuación por medio de ejemplos, pero ha de entenderse
que los ejemplos no tienen otro fin que el de ilustrar, y
no han de considerarse como limitaciones de la invención, y
que puede recurrirse a muchas variaciones sin apartarse del
25 espíritu y objeto de la invención.

Los tantos por ciento son todos en peso, excepto si
se indica específicamente otra cosa. Los espectros de RMN
dados en los ejemplos se midieron usando un espectrómetro
Varian modelo XL-100A (100 MHz) ó T-60 (60 MHz) con tetra-
30 metilsilano como referencia interna o externa, y todos los

1 valores de S son en ppm. El símbolo s significa un single-
te, d un doblete, dd un doblete doble, t un triplete, q un
cuartete, m un multiplete, y J una constante de copulación.

Experimento

5 En las tablas que se dan a continuación se exponen
las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de algunos
compuestos [I] típicos de esta invención, obtenidas en
los ejemplos prácticos contra varias bacterias, en compa-
ración con los datos de CIM semejantes sobre algunas de las
10 cefalosporinas disponibles hasta ahora en el comercio y
aceptadas clínicamente (por ej. The New England Journal of
Medicine, 294, 24, (1976) y Journal of Pharmaceutical Scien-
ce 64 1899 (1975), es decir

15 Cefalotin [I]-(2-tienilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-
-carboxilato de sodio;

Cefalopiridina [I]betaína de ácido 7-(2-tienilacetamido)-3-
-(1-piridil)metil-3-cefem-4-carboxílico, y

20 Cefazolin [I]-(1H-tetrazol-1-il)acetamido-3-(2-metil-1,3,4-
-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato
de sodio.

Las eficiencias terapéuticas de varios compuestos [I] re-
presentativos de esta invención y de la cefalopiridina en
ratones infectados se indican también en las tablas.

(a) Concentraciones inhibitorias mínimas (Tablas 1 y 2)

25 Método: dilución en serie en agar

Medio: TSA

Tamaño de inoculum: 10^7 /ml.

30

060678

30
060678
25
20
15
10
5
1

TABLA I

Compuesto de ensayo	Bacterias Gram-positivas		Bacterias Gram-negativas						
	Staphylococcus aureus 209 P	Staphylococcus aureus 1840	Escherichia coli NIHJ JC-2	Escherichia coli 0-111	Escherichia coli T-7	Klebsiella pneumoniae DT	Klebsiella pneumoniae GN-3835	Serratia marcescens IFO 12648	Serratia marcescens TN24
Cephalotin	0,20	0,39	12,5	3,13	100	1,56	12,5	>100	>100
Cephaloridina	0,05	0,39	3,13	1,56	100	1,56	12,5	>100	>100
Cefazolin	0,39	1,56	1,56	1,56	50	1,56	6,25	>100	>100
Ejemplo 1	0,39	0,78	0,05	≤ 0,012	0,78	0,024	0,10	0,78	0,39
Ejemplo 5	0,39	0,78	0,10	0,004	1,56	0,05	0,20	3,13	0,78
Ejemplo 4	0,78	0,78	0,024	≤ 0,012	0,39	0,014	0,05	0,78	0,78
Ejemplo 2	0,78	0,78	0,10	0,05	0,78	0,05	0,20	12,5	1,56

1
5
10
15
20
25
30

060678

TABLA 1 (continuación)

Compuesto de ensayo	Bacterias Gram-positivas		Bacterias Gram-negativas						
	Staphylococcus aureus 209 P	Staphylococcus aureus 1840	Escherichia coli NIHJ JC-2	Escherichia coli 0-111	Escherichia coli T-7	Klebsiella pneumoniae DT	Klebsiella pneumoniae GN-3835	Serratia marcescens IFO 12648	Serratia marcescens TN24
Ejemplo 3	0,39	0,78	0,39	0,20	6,25	0,20	0,78	6,25	0,78
Ejemplo 6	0,39	0,39	0,39	0,20	25	0,20	1,56	1,56	0,78

TABLA 2

Compuestos de ensayo	Bacterias Gram-negativas									
	Proteus vulgaris IFO 3988	Proteus vulgaris GN4413	Proteus mirabilis GN4359	Proteus morgani IFO3168	Proteus rettgeri TW338	Proteus rettgeri GN4733	Enterobacter cloacae TN1282	Citrobacter freundii GN99	Citrobacter freundii GN1706	
Cephalothin	1,56	> 100	3,13	> 100	1,56	100	> 100	25	> 100	
Cephaloridine	6,25	> 100	6,25	> 100	1,56	100	> 100	50	> 100	
Cefazolin	3,13	> 100	6,25	100	0,2	100	> 100	12,5	> 100	
Ejemplo 1	0,05	6,25	0,10	0,024	≤ 0,012	0,05	1,56	0,05	0,10	
Ejemplo 5	0,10	6,25	0,20	0,05	≤ 0,012	0,10	6,25	0,10	0,20	
Ejemplo 4	0,05	3,13	0,10	0,024	≤ 0,012	0,10	1,56	0,05	0,05	
Ejemplo 2	0,10	50	0,10	0,20	≤ 0,012	0,20	25	0,39	0,78	
Ejemplo 3	0,10	1,56	0,39	0,20	0,024	0,39	6,25	0,39	0,78	
Ejemplo 6	0,39	3,13	0,39	0,39	0,05	0,20	12,5	0,20	0,78	

1 (b) Efectos terapéuticos en ratones infectados (Tablas 3 y 4)

Animal de ensayo: ratón macho, ICR/SLC

Se empleó un grupo de cinco animales por medicamento

Vía de infección: intraperitoneal

5 Bacteria infecciosa: Escherichia coli O-111

Período de observación: 7 días

Método de administración: El compuesto de ensayo (1 mg, 10 mg, 100 mg ó 200 mg) se disolvió en una disolución salina estéril (100 ml), y 0,2 ml de la disolución se administraron por vía subcutánea, en una sóla dosis, inmediatamente después de la infección. Se administraron diluciones a la mitad de cada disolución a cinco grupos de 5 ratones cada uno.

15 TABLA 3

Compuesto de ensayo	Vía de administración	DE ₅₀ , mg/kg
Ejemplo 1	subc.	0,028
Cefaloridina	subc.	2,60

20

TABLA 4

Compuesto de ensayo	Vía de administración	DE ₅₀ , mg/kg
Ejemplo 4	subc.	0,016
Ejemplo 5	subc.	0,035
Cefaloridina	subc.	1,81

25

30

060678

1

Ejemplo 1

Producción de 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido $\sqrt{3}$ -(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato de sodio (isómero sin).

5

En 20 ml de tampón de fosfato (0,2 M, pH 6,4) se disolvieron 0,883 g de clorhidrato de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido $\sqrt{3}$ -acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico, juntamente con 0,232 g de 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol y 0,336 g de bicarbonato de sodio, y la disolución mixta se agitó a 70°C 3 horas. La mezcla de reacción se sometió a cromatografía en columna sobre resina de poliestireno (Amberlite XAD-2, Rohm & Haas Co.) efectuándose el revelado con agua. Las fracciones que contenían el producto deseado se reunieron y se liofilizaron. Por el procedimiento anterior se obtuvieron 0,217 g del compuesto buscado.

10

15

IR (KBr, cm^{-1}): 1763

RMN (100 MHz, d_6 -DMSO, δ):

20

3,41 & 3,66 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2), 3,93 (s, tetrazol- CH_3), 4,28 & 4,46 (ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2), 5,04 (d, $J=5\text{ Hz}$, 6-H), 5,77 (dd, $J=5$ & 8Hz , 7-H), 6,64 (s, tiazolina 5-H), 7,12 (s ancho, HN= & tiazolina NH), 9,38 (d, $J=8\text{Hz}$, CONH), 11,84 (s ancho, =NOH).

25

RMN (100MHz, D_2O , δ):

3,47 & 3,82 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2), 4,05 (s, tetrazol- CH_3), 4,08 & 4,34 (ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2), 5,22 (d, $J=5\text{Hz}$, 6-H), 5,80 (d, $J=5\text{Hz}$, 7-H), 6,98 (s, tiazolina 5-H).

Análisis elemental: Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_9\text{O}_5\text{S}_3\text{Na}\cdot\text{H}_2\text{O}$:

C 33,52; H, 3,00; N 23,45

30

Encontrado : C 33,40; H 3,47; N 21,66

060678

1

Ejemplo 2

Producción de 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido-3-(1,2,3-triazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxilato de sodio (isómero, sin).

5

En 20 ml de tampón de fosfato (0,2 M, pH 6,4) se disolvieron 0,883 g de clorhidrato de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), juntamente con 0,202 g de 1,2,3-triazol-5-tiol y 0,336 g de bicarbonato de sodio, y la disolución mixta se agitó a una temperatura elevada de 70°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se sometió a cromatografía en columna sobre resina de poliestireno (Amberlite XAD-2-, Rohm & Haas Co.), efectuándose el revelado con agua.

10

15

Las fracciones que contenían el producto deseado se reunieron y se liofilizaron. Por el procedimiento anterior se obtuvieron 0,128 g del compuesto pretendido.

IR (KBr, cm^{-1}): 1765

RMN (100 MHz, d_6 -DMSO, δ):

20

3,39 & 3,58 (ABq, J=18Hz, 2-CH₂), 3,95 & 4,30 (ABq, J=13Hz, 3-CH₂), 5,02 (d, J=5Hz, 6-H), 6,66(s, tiazolina 5-H), 7,19(s ancho, HN= & tiazolina NH), 7,66 (triazol 4-H).

Análisis elemental: Calc. para C₁₅H₁₃N₈O₅S₃Na.1,5H₂O:

C 33,90; H 3,03; N 21,08

25

Encontrado : C 33,91; H 3,68; N 19,27

Ejemplo 3

Producción de 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato de sodio (isómero sin).

30

En 20 ml de tampón de fosfato (0,2 M, pH 6,4) se

060678

1 disolvieron 0,663 g de clorhidrato de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-
-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido $\sqrt{7}$ -3-acetoximetil-
-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) juntamente con 0,198 g
de 3-metil-1,2,4-triazol-5-tiol y 0,252 g de bicarbonato
5 de sodio, y la mezcla se agitó a una temperatura elevada de
70°C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se sometió a
cromatografía en columna sobre resina de poliestireno (Am-
berlite XAD-2, Rohm & Haas), efectuándose el revelado con
agua y etanol al 20%, por el orden citado. Las fracciones
10 que contenían el producto deseado se reunieron y se liofi-
lizaron. Por el procedimiento anterior se obtuvieron 0,142
g del compuesto buscado.

IR: (KBr, cm^{-1}): 3767

RMN (100 MHz, d_6 -DMSO, δ):

15 2,52(s, triazol-CH₃), 3,35 & 3,64 (ABq, J=18Hz,
2-CH₂), 4,44 & 4,58 (ABq, J=13Hz, 3-CH₂), 5,05(d, J=
5Hz, 6-H), 5,66(dd, J=5 & 8Hz, 7-H), 6,64(s, tiazolina
5-H), 7,11(s ancho, HN= & tiazolina NH), 9,46(d, J=8Hz,
CONH)

20 Análisis elemental: Calc. para C₁₆H₁₄N₇O₅S₄Na.3H₂O:

C 32,59; H 3,42; N 16,63

Encontrado : C 32,59; H 3,29; N 16,08

Ejemplo 4

25 Producción de 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hi-
droxiimino-acetamido $\sqrt{7}$ -3-(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)tiometil-
-3-cefem-4-carboxilato de sodio (isómero sin).

En 20 ml de tampón de fosfato (0,2 M, pH 6,4) se
disolvieron 0,883 g de clorhidrato de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-
-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido $\sqrt{7}$ -3-acetoximetil-
30 -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) juntamente con 0,23 g

1 de 4-metil-1,2,4-triazol-3-tiol y 0,336 g de bicarbonato de sodio, y la disolución mixta se agitó a una temperatura elevada de 70°C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se sometió a cromatografía en columna sobre resina de poliestireno (Amberlite XAD-2, Rohm & Haas Co.), efectuándose el revelado con agua. Las fracciones que contenían el producto deseado se reunieron y se liofilizaron. Por el procedimiento anterior se obtuvieron 0,371 g del compuesto pretendido.

IR (KBr, cm^{-1}): 1770

10 RMN (100 MHz, d_6 -DMSO, δ):

3,59(s, triazol- CH_3), 3,38 & 3,62(AB_q , $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2),
4,18 & 4,30(AB_q , $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2), 4,99(d, $J=5\text{Hz}$, 6-H),
5,65(dd, $J=5$ & 8Hz , 7-H), 6,64(s, tiazolina 5-H), 7,12
(s ancho, $\text{HN}=\text{}$ & tiazolina NH), 8,48(s, triazol 5-H),
15 9,43(d, $J=8\text{Hz}$, CONH), 12,0(ancho =NOH).

Análisis elemental: Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2\text{Na}_2 \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$:

C 34,10; H 3,58; N 19,88

Encontrado : C 34,11; H 3,72; N 19,54

Ejemplo 5

20 Producción de 7- β -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido-7- β -(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxilato de sodio (isómero sin).

En 10 ml de agua se disolvieron 0,53 g (0,93 mM) de clorhidrato de ácido 7- β -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido-7- β -mandeliloximetil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), juntamente con 0,2 g (1,5 mM) de 2-metil-1,3,4-tiazol-5-tiol y 0,28 g (3,4 mM) de bicarbonato de sodio, y la disolución mixta se agitó a 60°C durante 50 minutos. La mezcla de reacción se sometió a cromatografía en columna sobre resina de poliestireno (Amberlite XAD-2,

1 Rohm & Haas Co.), efectuándose el revelado con agua y etanol
 al 10% en el orden citado. Las fracciones que contenían el
 producto deseado se reunieron, concentraron y liofilizaron.
 Los polvos resultantes se disolvieron en 2 ml de agua y la
 5 disolución se cromatografía sobre una columna de gel de dex-
 trano (Sephadex LH-20, Pharmacia), usándose agua como disol-
 vente de revelado. Las fracciones que contenían el producto
 deseado se reunieron y se liofilizaron. Por el procedimien-
 to anterior se obtuvieron 0,19 g del producto buscado.

10 IR (KBr, cm^{-1}): 1767, 1666, 1600, 1542

RMN (100 MHz, d_6 -DMSO, δ)

2,66(s, tiazol- CH_3), 3,36 & 3,63 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2),

4,35 & 4,56 (ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2), 5,04(d, $J=5\text{Hz}$, 6-H),

5,66(dd, $J=5$ & 8Hz , 7-H), 6,64(s, tiazolina 5-H),

15 7,10(s ancho, H₂O & tiazolina NH), 9,35(d, $J=8\text{Hz}$, CONH),

11,92(s ancho, =NH)

RMN (100 MHz, D_2O , δ):

2,73(s, tiazol- CH_3), 3,43 & 3,81(ABq, $J=18\text{Hz}$,

2- CH_2), 4,03 & 4,49(ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2), 5,22(d, $J=$

20 5Hz, 6-H), 5,83(d, $J=5\text{Hz}$, 7-H), 6,99(s, tiazolina 5-H).

Análisis elemental: Calc. para $C_{16}H_{14}N_7O_5S_4Na \cdot 2H_2O$:

C 33,62; H 3,17; N 17,15

Encontrado : C 33,38; H 3,20; N 16,86

Ejemplo 6

25 Producción de 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hi-
 droxiimino-acetamido-3-(4-carbamoilpiridinometil)-3-ce-
 fem-4-carboxilato (isómero sin).

Una mezcla de 0,883 g de clorhidrato de ácido 7-
 - $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido-3-
 30 -acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), 0,492 g

060678

1 de isonicotinamida, 2 g de yoduro de potasio, 0,168 g de bi-
carbonato de sodio y tampón de fosfato 0,2 M (pH 6,4) se
agitó a una temperatura elevada de 70°C 3,5 horas. La mez-
cla de reacción se sometió a cromatografía en columna sobre
5 resina de poliestireno (Amberlite XAD-2, Rohm & Haas Co.), y
después sobre gel de dextrano (Sephadex LH-20, Pharmacia)
por el orden citado, usándose agua como disolvente de reve-
lado. Las fracciones que contenían el producto deseado se
reunieron y liofilizaron. Por el procedimiento anterior se
10 obtuvieron 0,041 g del compuesto buscado.

IR (KBr, cm^{-1}): 1773

RMN (100 MHz, d_6 -DMSO, δ):

3,10 & 3,57 (ABq, J=18Hz, 2-CH₂), 5,08(d, J=5Hz, 6-H),
5,23 & 5,75(ABq, J=14Hz, 3-CH₂), 5,69(dd, J=5 & 8Hz,
15 7-H), 6,62(s, tiazolina 5-H), 7,05(s ancho, HN= & tiazolina NH),
8,17 & 8,74 (s ancho cada uno, CONH₂),
8,45 & 9,55 (ABq, J=6Hz, protones del anillo de piridinio),
9,32 (d, J=8Hz, CONH).

Análisis elemental: Calc. para C₁₉H₁₇N₇O₆S₂·4H₂O:

20 C 39,65; H 4,38; N 17,04

Encontrado : C 39,28; H 3,91; N 16,97

Ejemplo 7

Producción de 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hi-
droxiimino-acetamido-3-hidroxiometil-3-cefem-4-carboxilato
de sodio (isómero sin).
25

En 5 ml de agua se disolvieron 0,57 g de clorhidra-
to de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-
-acetamido-3-(mandeliloximetil)-3-cefem-4-carboxílico (isó-
mero sin) juntamente con 0,17 g de bicarbonato de sodio, y,
mientras la disolución mixta se agitaba enfriando con hielo,

1 se añadieron 0,55 ml de hidróxido de sodio 2N. La mezcla se
 agitó a la misma temperatura durante 3 horas y después a tem-
 peratura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se
 sometió a cromatografía en columna sobre resina de polies-
 5 tireno (Amberlite XAD-2, Rohm & Haas Co.), efectuándose el
 revelado con agua. Las fracciones que contenían el producto
 deseado se reunieron y liofilizaron. Por el procedimiento an-
 terior se obtuvieron 0,19 g del compuesto pretendido.

IR (KBr, cm^{-1}): 1766, 1662 (inflexión), 1604, 1530

10 RMN (100 MHz, D_2O , δ):

3,46 & 3,72(ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2), 4,31(s, 3- CH_2), 5,25
 (d, $J=5\text{Hz}$, 6-H), 5,84(d, $J=5\text{Hz}$, 7-H), 7,01(s, tiazolina
 5-H).

Análisis elemental: Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2\text{Na}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$:

15 C 34,14; H 3,53; N 15,31

Encontrado : C 34,23; H 3,52; N 15,17

Ejemplo 8

Producción de 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hi-
 droxiimino-acetamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-
 20 -3-cefem-4-carboxilato de sodio (isómero sin).

En una disolución de 0,168 g de bicarbonato de so-
 dio en 4 ml de agua se disolvieron 0,578 g de bromhidrato
 de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-ace-
 tamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-car-
 25 boxílico. La disolución se sometió a cromatografía en co-
 lumna sobre gel de dextrano (Sephadex LH-20, Pharmacia),
 efectuándose el revelado con agua. Las fracciones que in-
 cluían el producto deseado se reunieron y se liofilizaron.
 Por el procedimiento anterior se obtuvieron 0,267 g del com-
 30 puesto buscado.

1 En sus espectros de IR y RMN, estaba este producto en buena concordancia con el producto obtenido en el Ejemplo 1.

Ejemplo 9

5 Producción de clorhidrato, betaína o sal de sodio ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido $\sqrt{7}$ -3-tiometil- heterocíclico que contiene nitrógeno-3-cefem-4-carboxílico [1].

10 Uno de los procedimientos de producción A o B siguientes se seleccionó para producir los compuestos enumerados en la Tabla 5. Las propiedades físicas de los compuestos se indican en la misma tabla.

Procedimiento general de producción A

15 En 40 ml. de tampón de fosfato (0,1 M, pH 6,4) se disolvieron 0,955 g (2mM) de clorhidrato de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido $\sqrt{7}$ -3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) juntamente con 2,2 mM de tiol heterocíclico que contiene nitrógeno y 0,504 g (6 mM) de bicarbonato de sodio, y la disolución se agitó

20 a una temperatura elevada de 60-65°C durante 7 a 8 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida hasta alrededor de 20 ml, y, después de ajustar el pH a 6,5 con bicarbonato de sodio al 10% o ácido fosfórico al 10% si era necesario, el concentrado se sometió a cromatografía en columna sobre resina de poliestireno (Amberlite XAD-2, Rohm & Haas Co.) efectuándose el revelado con agua, etanol al 5% y

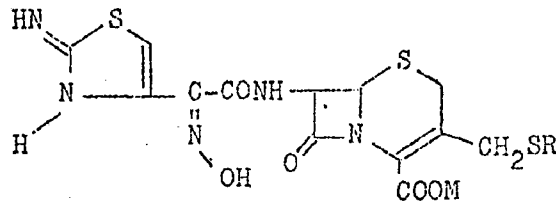
25 etanol al 10%, por el orden citado. Las fracciones que contenían el producto deseado se reunieron y el alcohol se separó por destilación bajo presión reducida. Finalmente, el residuo se liofilizó. Por el procedimiento anterior se obtu

1 vo el compuesto buscado, es decir clorhidrato, betaína o
sal de sodio (isómero sin) de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido $\sqrt{7}$ -3-tiometil heterocíclico que contiene nitrógeno-3-cefem-4-carboxílico.

5 Procedimiento general de producción B

En 20 ml de agua se disolvieron 1,14 g (2 mM) de clorhidrato de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido $\sqrt{7}$ -3-(mandeliloximetil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) juntamente con 2,2 mM de un tiol heterocíclico que contenía nitrógeno y 0,52 g (6,2 mM) de bicarbonato de sodio, y la disolución mixta se agitó a una temperatura elevada de 60°C durante 50 minutos. Después de ajustar el pH a 6,5 con carbonato de sodio al 10% o ácido fosfórico al 10% si era necesario, la disolución anterior se sometió a cromatografía en columna sobre resina de poliestireno (Amberlite XAD-2, Rohm & Haas Co.), efectuándose el revelado con agua, etanol al 5% y etanol al 10% en el orden citado. Las fracciones que contenían el producto deseado se reunieron y el alcohol se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo se liofilizó. Por el procedimiento anterior se obtuvo el compuesto indicado, es decir clorhidrato, betaína o sal de sodio de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido $\sqrt{7}$ -3-tiometil heterocíclico que contiene nitrógeno-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

TABLA 5

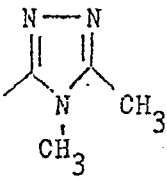
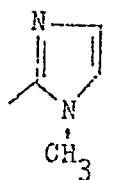
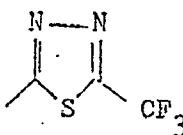
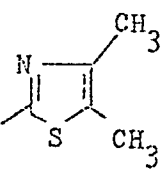
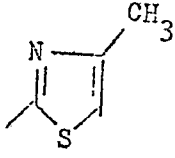


com- pues- to Nº	R	M	IR β- lactama (KBr, cm ⁻¹)	RMN ppm	Pro- ce- di- mien- to
1		Na	1763	(100MHz, D ₂ O): 3,40 & 3,79 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂); 4,10 & 4,52 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂); 5,19 (d, J=5Hz, 6-H); 5,80 (d, J=5Hz, 7-H); 6,99 (s, tiazolin 5-H)	A B
2		Na	1763	(100MHz, D ₂ O): 2,55 (s, oxadiazol-CH ₂); 3,41 & 3,84 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂); 3,98 & 4,49 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂); 5,82 (d, J=5Hz, 6-H); 5,82 (d, J=5Hz, 7-H); 6,98 (s, tiazolina 5-H)	A B
3		Na	1766	(100MHz, D ₂ O): 3,44 & 3,79 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂); 4,04 & 4,25 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂); 5,21 (d, J=5Hz, 6-H); 5,82 (d, J=5Hz, 7-H); 6,99 (s, tiazolina 5-H); 8,36 (s, triazol 5-H)	A B

30

060678

1

4		Na	1763	(100MHz, D ₂ O): 2, 51 (s, triazol 3-CH ₃), 3, 42 & 3, 96 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3, 68 (3, triazol 4-CH ₃), 3, 75 & 4, 32 (ABq, J=15Hz 3-CH ₂), 5, 23 (d, J=4Hz, 6-H) 5, 83 (d, J=4Hz, 7-H), 6, 99 (s, tiazolina 5-H)	A B
5		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 3, 31 & 3, 86 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3, 64 & 4, 32 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 3, 78 (s, imidazol 3-CH ₃), 5, 22 (d, J=5Hz, 6-H), 5, 82 (d, J=5Hz, 7-H), 6, 99 (s, tiazolina 5-H), 7, 14 & 7, 30 (cada uno de, J=1Hz, imidazol 4- & 5-H)	A B
6		Na	1763	(100MHz, D ₂ O): 3, 55 & 3, 88 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4, 31 & 4, 67 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5, 40 (d, J=5Hz, 6-H), 5, 92 (d, J=5Hz, 7-H), 6, 99 (s, tiazolina 5-H)	A B
7		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 2, 34 & 2, 76 (s cada uno, triazol 4- & 5-CH ₃), 3, 40 & 3, 82 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3, 50 & 4, 49 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5, 25 (d, J=5Hz, 6-H), 5, 90 (d, J=5Hz, 7-H), 6, 98 (s, tiazolina 5-H)	A B
8		H	1760	(100MHz, d ₆ -DMSO): 2, 32 (s, triazol 4-CH ₃), 3, 46 & 3, 73 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4, 11 & 4, 49 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5, 20 (d, J=5Hz, 6-H) 5, 75 (dd, J=5 & 8Hz, 7-H), 6, 23 (s, triazol 5-H), 6, 67 (s, tiazolin 5-H), 7, 1 (s ancho, =NH & tiazolina NH), 9, 38 (d, J=8Hz, CONH)	A B

5

10

15

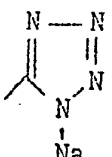
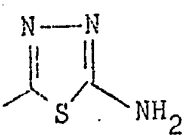
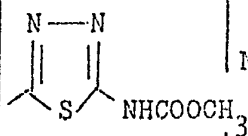
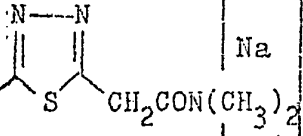
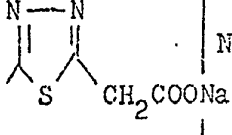
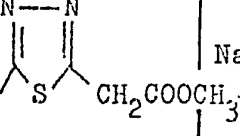
20

25

30

060678

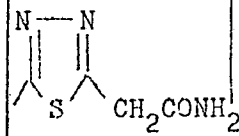
POOR
QUALITY

1	9		Na	1758	(100MHz, D ₂ O): 3,41 & 3,78 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,99 & 4,32 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,25 (d, J=5Hz, 6-H), 5,87 (d, J=5Hz, 7-H), 6,98 (s, tiazolina 5-H)	A B
5	10		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 3,43 & 3,86 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,90 & 4,48 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,30 (d, J=5Hz, 6-H), 5,90 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	A B
10	11		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 3,46 & 3,90 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,90 (s, OCH ₃), 3,92 & 4,49 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,30 (d, J=5Hz, 6-H), 5,90 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	A B
15	12		Na	1758	(100MHz, D ₂ O): 3,12 & 3,29 (cada uno, H(CH ₃) ₂), 3,53 & 3,87 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,19 & 4,58 (ABq, J=14Hz, 3-CH ₂), 5,33 (d, J=5Hz, 6-H), 5,93 (d, J=5 Hz 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	A B
20	13		Na	1761	(100MHz, D ₂ O): 3,55 & 3,94 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,16 (s, CH ₂ CO), 4,19 & 4,60 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,35 (d, J=5Hz, 6-H), 5,94 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	A B
25	14		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 3,51 & 3,89 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,91 (s, OCH ₃), 4,19 & 4,56 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,31 (d, J=5Hz, 6-H), 5,90 (d, J=5Hz 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	A B

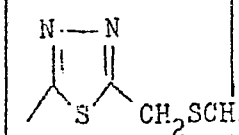
30

060678

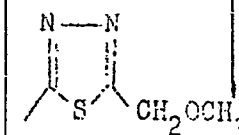
1

15		Na	1762	(100MHz, D ₂ O): 3,50 & 3,88(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,19 & 4,55(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,30(d, J=5Hz, 6-H), 5,90(d, J=5Hz, 7-H), 6,98(s, tiazolina 5-H)	A B
----	---	----	------	--	--------

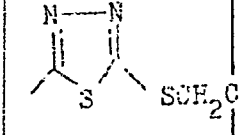
5

16		Na	1762	(100MHz, D ₂ O). 2,24(s, CH ₃ S), 3,52 & 3,87(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,21(s, CH ₂ S), 4,26 & 4,57(ABq, J=14Hz, 3-CH ₂), 5,31(d, J=5Hz, 6-H), 5,93(d, J=5Hz, 7-H), 6,99(s, tiazolina 5-H)	A B
----	---	----	------	--	--------

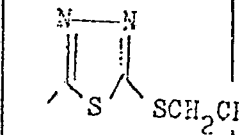
10

17		Na	1763	(100MHz, D ₂ O): 3,36(s, OCH ₃), 3,28 & 3,84(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,98 & 4,36(ABq, J=14Hz, 3-CH ₂), 4,76(s, CH ₂ O), 5,07(d, J=5Hz, 6-H), 5,67(d, J=5Hz, 7-H), 6,99(s, tiazolina 5-H)	A B
----	--	----	------	--	--------

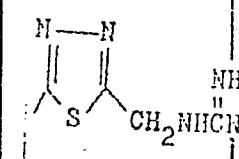
15

18		Na	1763	(60MHz, D ₂ O): 3,35 & 3,74(ABq, J=16Hz, 2-CH ₂), 3,97 & 4,38(ABq, J=14Hz, 3-CH ₂), 5,19(d, J=5Hz, 6-H), 5,78(d, J=5Hz, 7-H), 6,98(s, tiazolina 5-H)	A B
----	---	----	------	---	--------

20

19		Na	1765	(60MHz, D ₂ O): 3,4-3,8(m, 2 x CH ₂), 3,95(t, J=6Hz, CH ₂ O), 4,01 & 4,38(ABq, J=14Hz, 3-CH ₂), 5,16(d, J=5Hz, 6-H), 5,77(d, J=5Hz, 7-H), 6,99(s, tiazolina 5-H)	A B
----	---	----	------	--	--------

25

20		H	1765	(100MHz, CF ₃ COOH): 3,79(s, 2-CH ₂), 4,45 & 4,84(ABq, J=14Hz, 3-CH ₂), 5,14(d, J=7Hz, CH ₂ NH), 5,36(d, J=5Hz, 6-H), 5,99(dd, J=5 & 8Hz, 7-H), 6,4-6,9(ancho, guanilo 4 x H), 6,99(s, tiazolina 5-H)	B
----	---	---	------	---	---

30

060678

1

5

10

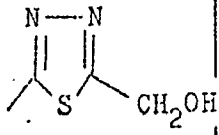
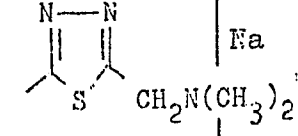
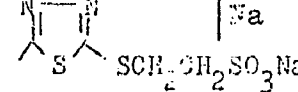
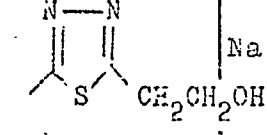
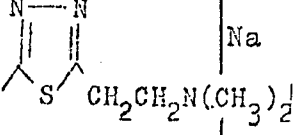
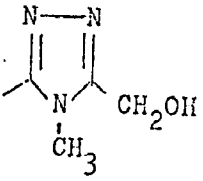
15

20

25

30

060678

21		Na	1765	(100MHz, D ₂ O): 3,43 & 3,81 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,07 & 4,56 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 4,96 (s, CH ₂ O), 5,23 (d, J=5Hz, 6-H), 5,84 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	A B
22		Na	1762	(100MHz, D ₂ O): 2,51 (s, N(CH ₃) ₂), 3,43 & 3,80 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,11 & 4,50 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 4,21 (s, tiazolol -CH ₂ N), 5,21 (d, J=Hz, 6-H), 5,82 (d, J=5Hz, 7-H), 5,98 (s, tiazolina 5-H)	A B
23		Na	1763	(60MHz, D ₂ O): 3,1-3,8 (m, 6 x H), 4,02 & 4,25 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,14 (d, J=5Hz, 6-H), 5,73 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	A B
24		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 2,93 (t, J=6Hz, tiazolol-CH ₂), 3,3-4,0 (m, 4 x H), 4,08 & 4,56 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,23 (d, J=5Hz, 6-H), 5,84 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	A B
25		Na	1768	(100MHz, D ₂ O): 3,02 (s, N(CH ₃) ₂), 3,45 & 3,82 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,67 (s ancho, CH ₂ CH ₂), 4,07 B & 4,52 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,27 (d, J=Hz, 6-H), 5,84 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	A B
26		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 3,39 & 3,83 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,74 (s, CH ₃), 3,71 & 4,31 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 4,82 (s, CH ₂ O), 5,17 (d, J=5Hz, 6-H), 5,79 (d, J=5Hz, 7H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	A B

1

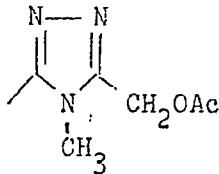
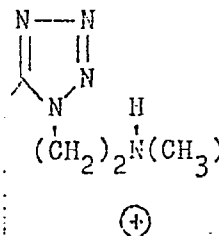
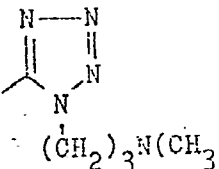
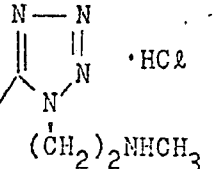
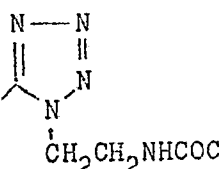
5

10

15

20

25

27		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 2,24 (s, CH ₃ CO), 3,41 & 3,72 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,76 (s, triazol-CH ₃), 3,85 & 4,30 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,28 (d, J=5Hz, 6-H), 5,36 (s, CH ₂ O), 5,83 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	A B
28		-	1768	(100MHz, D ₂ O): 3,01 (s, N(CH ₃) ₂), 3,47 & 3,79 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,78 (t, J=6Hz, CH ₂ CH ₂ NMe ₂), 4,10 & 4,25 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,20 (d, J=5Hz, 6-H), 5,76 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	A B
29		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 2,4 (m, C-CH ₂ -C), 2,95 (s, N(CH ₃) ₂), 3,3 (m, CH ₂ NMe ₂), 3,45 & 3,61 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,12 & 4,33 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 4,42 (t, J=7Hz, tetrazol-CH ₂ -C), 5,20 (d, J=5Hz, 6-H), 5,80 (d, J=5Hz, 7-H), 6,98 (s, tiazolina 5-H)	A B
30		H	1770	(100MHz, D ₂ O): 2,96 (s, NCH ₃), 3,62 & 3,95 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,83 & 4,94 (t cada uno, J=6Hz, CH ₂ CH ₂), 5,33 (d, J=4,5Hz, 6-H), 5,87 (d, J=4,5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	B
31		Na	1765	(100MHz, D ₂ O): 2,02 (s, CH ₃ CO), 3,51 & 3,83 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,73 (t, J=6Hz, CH ₂ Ac), 4,21 & 4,41 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 4,61 (t, J=6Hz, tetrazol-CH ₂ O), 5,28 (d, J=5Hz, 6-H), 5,85 (d, J=5Hz, 7-H), 6,98 (s, tiazolina 5-H)	A B

/c

060678

1

5

10

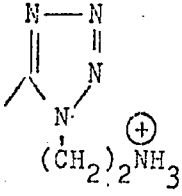
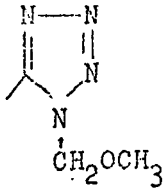
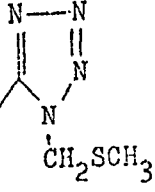
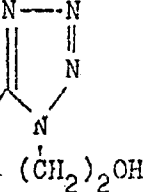
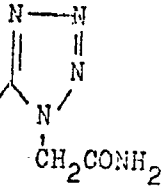
15

20

25

30

060678

32		-	1765	(100MHz, D ₂ O + NaHCO ₃): 3,44 & 3,76 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,46-3,8(m, tetrazol-3-CH ₂ N), 4,0-5,0(m, 3-CH ₂ & tetrazol-CH ₂), 5,20(d, J=4,5Hz, 6-H), 5,77(d, J=4,5Hz, 7-H), 6,98(s, tiazolina 5-H)	B
33		Na	1770	(100MHz, D ₂ O): 3,45 (s, OCH ₃), 3,45 & 3,81 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,17 & 4,42 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,21(d, J=4,5Hz, 6-H), 5,77 (s, tetrazol-CH ₂ O), 5,81(d, J=4,5Hz, 7-H), 6,98(s, tiazolina 5-H)	A B
34		Na	1765	(100MHz, D ₂ O): 2,22(s, SCH ₃), 3,44 & 3,79 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,21 & 4,42 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,22(d, J=4,5Hz, 6-H), 5,47 (s, tetrazol-CH ₂ S), 5,81(d, J=4,5Hz, 7-H), 6,98 (s, tiazolina 5-H)	A B
35		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 3,42 & 3,78 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,03 (t, J=6Hz, CH ₂ O), 4,12 & 4,36 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,55 (t, J=6Hz, tetrazol-CH ₂ -O), 5,19 (d, J=4,5Hz, 6-H), 5,78(d, J=4,5Hz, 7-H), 6,98(s, tiazolina 5-H)	A B
36		Na	1765	(100MHz, D ₂ O): 3,51 & 3,85 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,23 & 4,46 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,29(d, J=4,5Hz, 6-H), 5,42 (s, tetrazol-CH ₂ CO), 5,89(d, J=4,5Hz, tiazolina 5-H)	A B

1

5

10

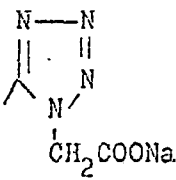
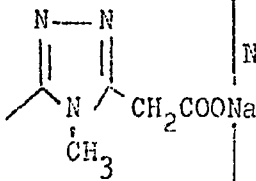
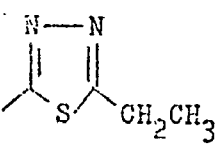
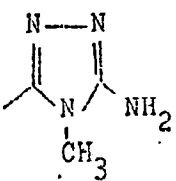
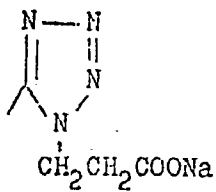
15

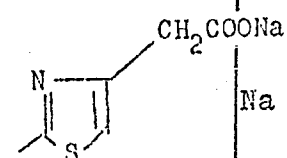
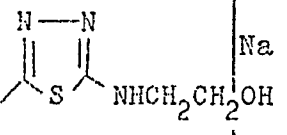
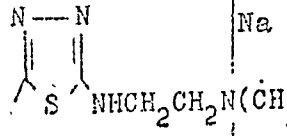
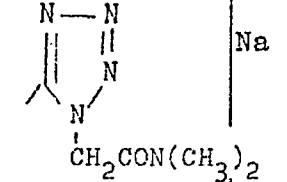
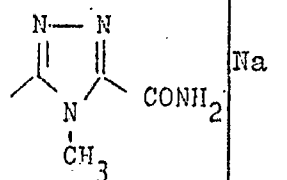
20

25

30

060678

37		Na	1761	(100MHz, d ₆ -DMSO + D ₂ O): 3,42 & 3,68 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,21 & 4,37 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂) 4,70 (s, tetrazol-CH ₂ CO), 5,07 (d, J=5Hz, 6-H), 5,73 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	A B
38		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 3,41 & 3,72 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,60 (s, triazol-CH ₃), 3,78 (s, triazol-CH ₂ CO ₂), 3,89 & 4,30 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,17 (d, J=5Hz, 6-H), 5,79 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	A B
39		Na	1765	(100MHz, D ₂ O): 1,37 (t, J=7Hz, CH ₃), 3,08 (q, J=7Hz, CH ₂ CO ₂), 3,50 & 3,62 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,03 & 4,24 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 3,18 (d, J=5Hz, 6-H), 5,80 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	A B
40		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 3,44 & 3,97 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,57 (s, triazol-CH ₃), 3,67 & 4,23 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,26 (d, J=5Hz, 6-H), 5,85 (d, J=5Hz, 7-H), 6,96 (s, tiazolina 5-H)	A B
41		Na	1765	(100MHz, D ₂ O): 2,88 (t, J=7Hz, CH ₂ CO ₂), 3,51 & 3,83 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,14 & 4,38 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 4,61 (t, J=7Hz, tetrazol-CH ₂ C), 5,22 (d, J=5Hz, 6-H), 5,84 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	A B

1	42		Na	1763	(100MHz, D ₂ O): 3,43 & 3,84 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,76 (s, CH ₂ CO), 3,98 & 4,54 (ABq, J=14Hz, 3-CH ₂), 5,24 (d, J=5Hz, 6-H), 5,65 (d, J=5Hz, 7-H), 6,98 (s, tiazolina 5-H), 7,35 (s, tiazol 5-H)	B
5	43		Na	1765	(60MHz, D ₂ O): 3,3-4,0 (m, 3 x CH ₂), 4,33 (ABq, 3-CH ₂), 5,06 (d, J=5Hz, 6-H), 5,68 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	B
10	44		Na	1760	(60MHz, D ₂ O): 2,95 (s, N(CH ₃) ₂), 3,56 (m, 2 x CH ₂), 3,96 (m, 2-CH ₂), 4,34 (m, 3-CH ₂), 5,13 (d, J=5Hz, 6-H), 5,70 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	B
15	45		Na	1763	(100MHz, D ₂ O): 3,03 & 3,21 (s, cada uno, N(CH ₃) ₂), 3,42 & 3,76 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,15 & 4,37 (ABq, J=14Hz, 3-CH ₂), 5,21 (d, J=5Hz, 6-H), 5,30 & 5,53 (s cada uno, tetrazol-CH ₂), 5,79 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	E
20	46		Na	1765	(60MHz, D ₂ O): 3,4-4,0 (m, 2-CH ₂ , triazol CH ₂), 5,1-5,25 (m, 6-H), 5,7-5,8 (m, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	B

25

/0

060678

1

Ejemplo 10

Producción de 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido $\sqrt{7}$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato de pivaloiloximetilo (isómero sin).

5

10,9 g de 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido $\sqrt{7}$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato de sodio (isómero sin) se disolvieron en 60 ml de dimetilformamida, y a la disolución se añadieron gota a gota 4,9 g de pivalato de yodometilo disueltos en 5 ml de dimetilformamida, con agitación y enfriamiento con hielo, tardando la adición 10 minutos. Después la mezcla se agitó durante 10 minutos más, y se añadieron 700 ml de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con agua (150 ml x 3) y se secó sobre sulfato de magnesio.

10

15

La disolución seca se concentró bajo presión reducida, se añadieron 400 ml. de éter dietílico al residuo, con lo que se hizo pulverulento. El polvo se recogió por filtración y se secó bajo presión reducida, obteniéndose el producto antes identificado. Producción, 7,802 g.

20

IR (KBr, cm^{-1}): 1786.

RMN (100 MHz, en d_6 -DMSO, δ):

1,19(s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 3,62 y 3,82(ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2),

3,94(s, tetrazol- CH_3), 4,18 y 4,45 (ABq, $J=14\text{Hz}$,

3- CH_2), 5,16(d, $J=5\text{Hz}$, 6-H), 5,78 y 5,93 (ABq, $J=$

25

6Hz, OCH_2O -pivaloilo. casi 5,8(m, 7-H), 6,67(s,

tiazolina 5-H), 7,10(s ancho, NH-C(=NH)-), 9,42

(d, $J=8\text{Hz}$, CONH), 11,32(s ancho = NOH).

Análisis elemental: Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_9\text{O}_7\text{S}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$:

C 40,64; H 4,22; N 20,31

Encontrado : C 40,72; H 4,20; N 19,46

. 30

060678

1

Ejemplo 11

Producción de 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido-7-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxilato de pivaloiloximetilo (isómero sin).

5

0,143 g de 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido-7-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato de sodio (isómero sin) se disolvieron en 1 ml de dimetilformamida, y la disolución se enfrió con hielo y se agitó. A la disolución se le añadieron gota a gota 0,071 g de pivalato de yodometilo disueltos en 1 ml de dimetilformamida. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos y después se añadieron 5 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo. La mezcla se agitó vigorosamente. La capa orgánica se separó, se lavó con agua (10 ml x 3) y se secó sobre sulfato de magnesio. La disolución se concentró bajo presión reducida para eliminar los disolventes. 10 ml de éter dietílico se añadieron al residuo para dar polvos. Los polvos se recogieron por filtración y se secaron, para obtener el producto antes identificado.

10

15

20

Producción 0,07 g

IR (KBr, cm^{-1}): 1782

RMN (100 MHz, en d_6 -DMSO, δ):

1,19 (s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2,70 (s, tiadiazol 2- CH_3), 3,61 &

25

3,83 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2), 4,17 & 4,57 (ABq, $J=14\text{Hz}$,

3- CH_2), 5,19 (d, $J=5\text{Hz}$, 6-H), 5,80 & 5,95 (ABq, $J=$

6Hz, $\text{OCH}_2\text{-pivaloilo}$), casi 5,8 (m, 7-H), 6,69 (s,

tiazolina 5-H), 9,94 (d, $J=8\text{Hz}$, CONH), 11,41 (s ancho,

=N-OH).

30

060678

1 Análisis elemental: Calc. para $C_{22}H_{25}N_7O_7S_4 \cdot H_2O$:
 C 40,92; H 4,21; N 15,18
 Encontrado : C 41,20; H 4,25; N 15,20

Ejemplo 12

5 Producción de 7- β -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-
 -hidroxiimino-acetamido-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-
 -carboxilato de 1-(etoxicarboniloxi)etilo (isómero sin).

1,0 g de 7- β -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidro-
 xiimino-acetamido-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxi-
 10 lato de sodio (isómero sin) se disolvió en 6 ml de dimetil-
 formamida hasta formar una disolución. Se añadieron a la di-
 solución 1,37 g de yoduro de 1-(etoxicarboniloxi)etilo. y
 la mezcla se agitó durante 5 días. A la mezcla se le añadie-
 ron 150 ml de agua y 200 ml de acetato de etilo, y después
 15 se agitó vigorosamente, la capa orgánica se separó, se lavó
 con agua (100 ml x 2) y se secó sobre sulfato de magne-
 sio. La disolución seca se concentró bajo presión reducida,
 y se añadieron al residuo 100 ml de éter de petróleo para
 dar polvos. Los polvos se recogieron por filtración para
 20 obtener el producto antes indicado. Producción, 0,07 g.
 IR (KBr, cm^{-1}): 1790.

RMN (100 MHz, en d_6 -DMSO, δ):

1,14(t, J=7Hz, $-CH_2CH_3$), 1,51(d, J=5Hz, $OCH(CH_3)O$),
 3,46 & 3,68(ABq, J=18Hz, 2- CH_2), 4,18(q, J=7Hz,
 25 $-CH_2CH_3$), 4,60 & 4,85(ABq, J=13Hz, 3- CH_2); 5,10
 (d, J=5Hz, 6-H), 5,86(dd, J=5 & 8Hz, 7-H), 6,55
 (s ancho, $CONH_2$), 6,66(s, tiazolina 5-H), 6,74
 (q, J=7Hz, $-CH(CH_3)-$), 7,04(s ancho, $NH-(C=NH)-$),
 9,38(d, J=8Hz, CONH), 11,28(s ancho, =NOH)

30

060678

1

Ejemplo de referencia 1

Producción de 1-metoximetil-1H-tetrazol-5-tiol.

5

Una mezcla de 3,2 g de azida de sodio, 6 ml de etanol y 16 ml de agua se calentó bajo reflujo con agitación, y se añadió gota a gota una disolución de 5,2 de isotiocianato de metoximetilo en 2 ml de etanol. La mezcla se sometió a reflujo 45 minutos. El etanol se eliminó después bajo presión reducida y el residuo se hizo ácido con ácido clorhídrico 1N y se sometió a extracción con acetato de etilo. El extracto se secó y se concentró hasta sequedad y el residuo cristalino se agitó con n-hexano y se filtró. Los cristales se recrystalizaron a partir de tolueno. Por el procedimiento anterior se obtuvieron 1,4 g del compuesto buscado. P. de F. 80-82°C.

10

15

IR (KBr, cm^{-1}): 1503, 1360, 1080.

RMN (100 MHz, δ_6 -DMSO, δ): 3,36 (s, CH_3), 5,48 (s, CH_2)

Análisis elemental: Calc. para $\text{C}_3\text{H}_6\text{N}_4\text{OS}$:

C 24,66; H 4,14; N 38,35

Encontrado : C 24,71; H 4,06; N 37,24

20

Ejemplo de referencia 2

Del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 1, se hizo reaccionar azida de sodio con los correspondientes ésteres de ácido isotiocianico para obtener los siguientes ejemplos de compuestos de 1H-tetrazol-5-tiol sustituidos en 1-:

25

(1) 1-(2-N,N-dimetilaminoetil)-1H-tetrazol-5-tiol; p. de f. 217-219°C (recrystalizado a partir de etanol acuoso).

RMN (60 MHz, $\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$, δ): 3,03 (s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,58 (t, CH_2), 4,70 (t, CH_2)

30

(2) 1-metiltiometil-1H-tetrazol-5-tiol

1 IR (KBr, cm^{-1}): 1495, 1351
RMN (60 MHz, d_6 -DMSO, δ): 2,25 (s, SCH_3), 5,35 (s, CH_2),
10,1 (s. ancho, NH de tetrazol)

Ejemplo de referencia 3

5 Producción de 1-N,N-dimetilcarbamoilmetil-1H-tetra-
zol-5-tiol.

(1) Una mezcla de 6,84 g de glicin-N,N-dimetilamida,
9,38 ml de trietilamina y 150 ml de cloruro de metileno se
agitó, y se añadieron 5,09 g de disulfuro de carbono y 9,51
10 g de yoduro de metilo, en el orden citado. La mezcla se agi-
tó después 1 hora a temperatura ambiente. Esta mezcla de
reacción se sacudió vigorosamente con 200 ml de una disolu-
ción acuosa al 5% de ácido fosfórico, y la capa orgánica se
tomó, se lavó con agua, se secó y se concentró bajo presión
15 reducida. El residuo cristalino se agitó con n-hexano, se
recuperó por filtración y se secó. Por el procedimiento an-
terior se obtuvieron 12,2 g de 2-(N,N-dimetilcarbamoilme-
til)ditiocarbamato de metilo.

IR (KBr, cm^{-1}): 1626, 1543

20 RMN (60 MHz, d_6 -DMSO, δ): 2,62 (s, CH_3S), 3,02 (s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$),
4,42 (d, $J=4\text{Hz}$, CH_2), 8,30 (s.
ancho, NH)

(2) Una mezcla de 10 g de 2-(N,N-dimetilcarbamoilme-
til)ditiocarbamato de metilo, 3,7 g de azida de sodio y 50
25 ml de etanol se agitó con calentamiento a 80°C durante 6,5
horas. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 2,5 con
ácido clorhídrico al 10% y se concentró hasta sequedad ba-
jo presión reducida. El residuo se sometió a extracción
con 100 ml de metanol. El extracto de metanol se trató con
30 carbono activado, se concentró hasta sequedad, y los polvos

1 residuales se recristalizaron a partir de agua. Por el procedimiento anterior se obtuvieron 6,7 g del compuesto pretendido; p. de f. 195-198°C (con descomp.).

RMN (60 MHz, d_6 -DMSO, δ): 2,87 y 3,07 (s cada uno, $N(CH_3)_2$),
5 5,21 (s, CH_2CO).

Análisis elemental: Calc. para $C_5H_7N_5S$: C 32,07; H 4,85;
N 37,41

Encontrado : C 32,11; H 4,90; N 37,74.

Ejemplo de referencia 4

10 Producción de 1-(2-carboxietil)-1H-tetrazol-5-tiol.

(1) En 100 ml de cloruro de metileno se pusieron en suspensión 10,5 g de p-toluensulfonato de éter bencílico de beta-alanina y, después de agitar, se añadieron 6,06 g de trietilemina y 2,28 g de disulfuro de carbono, en el orden citado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente 40 minutos. Después se añadieron 4,26 g de yoduro de metilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas más. Esta mezcla de reacción se lavó con agua, se secó y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida, con lo que se obtuvieron 8,3 g de 2-(2-benciloxicarboniletíl)-ditiocarbamato de metilo en forma de un producto ceroso.

IR (neto, cm^{-1}): 3300, 1730

RMN (60 MHz, $CDCl_3$, δ):

2,57 (s, CH_3S), 2,76 (t, $J=6Hz$, CH_2CO), 4,03 (m, $NHCH_2$),
25 5,17 (s, $Ph-CH_2$), 7,25 (s, C_6H_5), 7,7 (s ancho, NH)

(2) Una mezcla de 8,3 g de 2-(2-benciloxicarboniletíl) ditiocarbamo de metilo, 1,95 g de azida de sodio, 10 ml de etanol y 40 ml de agua se agitó a una temperatura elevada de 80°C durante 1 hora. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de agua y se agitó con acetato de

1 etilo. La capa acuosa se tomó, se ajustó el pH a 1 con ácido
do clorhídrico al 10%, y se sometió a extracción con acetato
to de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó y se con-
centró hasta sequedad bajo presión reducida. Por el proce-
5 dimiento anterior se obtuvieron 3,84 g de 1-(2-benciloxi-
carboniletíl)-1H-tetrazol-5-tiol en forma de un producto
oleoso.

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

RMN (60 MHz, CDCl_3 , δ):

10 3,09(t, J=6Hz, CH_2CO), 4,54 (t, J=6Hz, tetrazol-
 CH_2), 5,15(s, Ph- CH_2), 7,33(s, C_6H_5 -)

(3) Una mezcla de 3,84 g de 1-(2-benciloxycarbonile-
til)-1H-tetrazol-5-tiol, 30 ml de tetrahidrofurano y 29 ml
de hidróxido de sodio 1N se dejó reposar 2 horas a tempera-
15 tura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con acetato de
etilo y el pH de la capa acuosa se ajustó a 1 con ácido clor-
hídrico al 10%, y se sometió a extracción con acetato de etilo
lo. El extracto se lavó con una disolución acuosa de cloru-
ro de sodio, se secó y se concentró hasta sequedad. Por el
20 procedimiento anterior se obtuvieron 1,9 g de polvos del
compuesto buscado.

IR (Nujol, cm^{-1}): 1708

RMN (60 MHz, d_6 -DMSO, δ): 2,88 (t, J=7Hz, CH_2CO), 4,40 (t,
J=7Hz, CH_2 de tetrazol),
25 12,2 (s ancho, NH y CO_2H).

Ejemplo de referencia 5

Producción de 1-(carbamoilmetil)-1H-tetrazol-5-tiol.

Las reacciones descritas en el Ejemplo de referen-
cia 4 (1) y (2) se efectuaron usando p-toluensulfonato de
éster bencílico de glicina en lugar de p-toluensulfonato de

1 éster bencílico de beta-alanina, para preparar 1-benciloxi-carbonilmetil-1H-tetrazol-5-tiol, que después se convirtió en el compuesto buscado por medio de amoníaco en alcohol.

Ejemplo de referencia 6

5 Producción de 2-metoximetil-1,3,4-tiadiazol-5-tiol.

(1) Una disolución de 4,9 g de hidróxido de potasio en 30 ml de metanol se agitó enfriando con hielo, y se añadieron 8,56 g de hidrazida de metoxiacetilo y 5,3 ml de disulfuro de carbono. La mezcla se agitó con enfriamiento durante 30 minutos, y después a temperatura ambiente 30 minutos. El metanol se separó bajo presión reducida y el residuo se desintegró con etanol, con lo que se obtuvieron polvos cristalinos. Los polvos se recuperaron por filtración y se secaron. Por el procedimiento anterior se obtuvieron 10,5 g de 3-(metoxiacetil)ditiocarbazinato de potasio.

(2) En 40 ml de ácido sulfúrico concentrado enfriado con hielo se disolvieron 10,5 g de 3-(metoxiacetil)ditiocarbazinato de potasio, y la disolución se agitó, enfriando con hielo, durante 10 minutos. Después se vertió sobre 150 g de hielo y se agitó, con lo que se separaron unos cristales. Estos cristales se recogieron por filtración, se lavaron con agua fría y se secaron. Por el procedimiento anterior se obtuvieron 4,8 g del compuesto pretendido.

RMN (60 MHz, CDCl_3 , δ): 3,46(s, CH_3), 4,60 (s, CH_2), 12,33 (s ancho, NH de tiadiazol).

Análisis elemental: Calc. para $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{S}_2$:

C 29,61; H 3,73; N 17,27

Encontrado : C 29,43; H 3,98; N 17,34

Ejemplo de referencia 7

30 Producción de 3-hidroximetil-4-metil-1,2,4-tria-

1 zol-5-tiol.

Una mezcla de 9 g de hidrazida de ácido glicólico, 7,3 g de isotiocianato de metilo, 50 ml de metanol y 50 ml de etanol, se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de la adición de 2,3 g de sodio metálico, la mezcla se puso a reflujo otras 24 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en 150 ml de agua y el pH se ajustó a 2,5 con ácido fosfórico. Los cristales resultantes se recogieron por filtración y se recrystalizaron a partir de etanol. Por el procedimiento anterior se obtuvieron 5,2 g del compuesto buscado; p. de f. 199-201 °C

RMN (60 MHz, d_6 -DMSO, δ): 3,54 (s, CH_3), 4,56 (s, CH_2O).

Análisis elemental: Calc. para $\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$:

15 C 33,08; H 4,86; N 28,94

Encontrado : C 32,99; H 4,90; N 28,65

Ejemplo de referencia 8

Producción de 3-carbamcil-4-metil-1,2,4-triazol-5-tiol.

20 En 100 ml de etanol se disolvieron 5,3 g de 4-metil-tiosemicarbazida juntamente con 5,9 g de oxaminato de etilo y 1,6 g de sodio metálico, y la disolución se calentó a reflujo durante 48 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de agua y se hizo ácida con ácido fosfórico. Los cristales resultantes se recogieron por filtración y se recrystalizaron a partir de agua. Por el procedimiento anterior se obtuvieron 2,0 g del compuesto buscado.

25 RMN (60 MHz, d_6 -DMSO, δ): 3,67 (s, CH_3), 7,90 y 8,13 (s cada uno, CONH_2), 3,30 (s, SH),
30 12,5 (s, NH de triazol).

1

Ejemplo de referencia 9

Cada uno de los grupos funcionales de los tioles heterocíclicos que contienen nitrógeno obtenidos en los Ejemplos de referencia anteriores se sometieron a una reacción de transformación química conocida per se, para producir los siguientes tioles heterocíclicos que contienen nitrógeno.

5

(1) 1-carboximetil-1H-tetrazol-5-tiol.

10

Se hidrolizó 1-N,N-dimetilcarbamoilmetil-1H-tetrazol-5-tiol con una disolución de hidróxido de sodio. P. de f. 156-160°C (con descomp.).

IR (KBr, cm^{-1}): 1713

RMN (60 MHz, d_6 -DMSO, δ): 5,03 (s, CH_2CO), 12,09 (s ancho, NH y $-\text{COOH}$)

15

(2) 1-(2-hidroxietil)-1H-tetrazol-5-tiol

Se redujo 1-benciloxicarbonilmetil-1H-tetrazol-5-tiol con hidruro de litio y aluminio-tetrahidrofurano. P. de f. 137-139°C.

RMN (60 MHz, d_6 -DMSO, δ): 3,8 (m, CH_2O), 4,2 (m, CH_2 - de tetrazol.)

20

(3) 2-(2-N,N-dimetilaminoetil)-1,3,4-tiadiazol-5-tiol

Se redujo 2-(N,N-dimetilcarbamoilmetil)-1,3,4-tiadiazol-5-tiol con hidruro de borotetrahidrofurano.

RMN (60 MHz, D_2O , δ): 2,47(3, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,0-3,3 (m en forma A_2B_2 , CH_2CH_2)

25

Ejemplo de referencia 10

Producción de ácido 7-(4-bromo-3-oxobutirilamino)-3-(mandeliloximetil)-3-cefem-4-carboxílico.

30

Una disolución de 1,34 g (0,013 moles) de diceteno en 10 ml de cloruro de metileno se enfrió a -30°C y se

1 añadió gota a gota una disolución de 3,14 g (0,014 moles)
de bromo en 10 ml de cloruro de metileno. Por separado, 3,6
g (0,01 mol) de ácido 7-amino-3-(mandeliloximetil)-3-cefem-
-4-carboxílico y 2,8 ml (0,02 moles) de trietilamina se di-
5 solvieron en 50 ml de cloruro de metileno y se enfriaron a
-20°C. La anterior mezcla de reacción se añadió gota a gota
a esta disolución mixta en un período de 10 minutos, y des-
pués se retiró el aparato de enfriamiento. Una vez que la
mezcla se hubo calentado a la temperatura ambiente, se agi-
10 tó durante 30 minutos. El cloruro de metileno se separó por
destilación bajo presión reducida, y el residuo se agitó
vigorosamente con 30 ml de ácido fosfórico al 10%, 100 ml
de agua, 20 ml de tetrahidrofurano y 250 ml de acetato de
etilo. La capa orgánica se tomó, se lavó con agua, se secó
15 y se destiló bajo presión reducida para eliminar el disol-
vente. Al residuo se le añadieron 200 ml de éter, y la pa-
red del recipiente se frotó, con lo que se obtuvieron 4,5
g del compuesto buscado.

IR (KBr, cm^{-1}): 3370, 1782, 1736, 1672, 1648, 1539.

20 RMN (100 MHz, d_6 -DMSO, δ):

3,24 (s ancho, 2- CH_2), 3,63(3, CH_2CO), 4,89(s, BrCH_2 -),
4,77 & 5,05(ABq, $J=14\text{Hz}$, 3- CH_2), 5,04(d, $J=5\text{Hz}$, 6-H),
5,17(s, $\overset{\cdot}{\text{C}}\text{H-}$), 5,08(dd, $J=5$ & 8Hz , 7-H), 7,3-7,5
(m, C_6H_5 -), 9,02(d, $J=8\text{Hz}$, CONH)

25

Ejemplo de referencia 11

Producción de ácido 7-(4-cloro-2-hidroxiimino-3-
-oxobutirilamino)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico (isó-
mero sin).

30

Mientras una mezcla de 22,4 g (57,4 mM) de ácido
7-(4-cloro-3-oxobutirilamino)-3-acetoximetil-3-cefem-4-car-

060678

1 boxílico y 200 ml de ácido acético se agitaba enfriando con
hielo, se añadió gota a gota una disolución de 5,5 g (79,7
mM) de nitrito de sodio en 20 ml de agua, durante un cuarto
de hora. Se retiró el baño de hielo, y una vez que la mez-
5 cla hubo alcanzado la temperatura ambiente, se agitó duran-
te 3,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron 600
ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y
la mezcla se sometió a extracción cuatro veces con porcio-
nes de 250 ml de acetato de etilo. Los extractos se reunie-
10 ron, se lavaron con agua, se secaron y se concentraron bajo
presión reducida. El procedimiento anterior produjo 14,31 g
de cristales del compuesto buscado.

IR (KBr, cm^{-1}): 1790

RMN (100 MHz, δ_6 -DMSO, δ):

15 2,05 (s, CH_3CO), 3,43 & 3,66 (ABq, $J=3.8\text{Hz}$, 2- CH_2),
4,70 & 5,02 (ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2), 4,80 (s, ClCH_2),
5,15 (d, $J=5\text{Hz}$, 6-H), 5,79 (dd, $J=5$ & 3Hz , 7-H), 9,28
(d, $J=8\text{Hz}$, CONH), 13,17 (s, =N-OH).

Análisis elemental: Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_6\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$:

20 C 38,41; H 3,68; F 9,60

Encontrado : C 38,53; H 3,31; N 9,32

Ejemplo de referencia 12

25 Producción del clorhidrato de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-
-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido-7-3-acetoximetil-
-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

En 50 ml de dimetilacetamida se disolvieron 10,4 g
(24,9 mM) de ácido 7-(4-cloro-2-hidroxiimino-3-oxobutirila-
mino)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin),
juntamente con 1,89 g de tiourea, y la disolución se agitó
30 a temperatura ambiente durante 3,5 horas. El disolvente se

1 separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo
se agitó con éter etílico. El líquido que sobrenadaba se eli-
minó por decantación. Se añadió acetato de etilo al residuo,
y el líquido que sobrenadaba se desechó. Después, este mez-
5 clado del residuo con éter etílico y con acetato de etilo
se efectuó sucesivamente cuatro veces. Los polvos resultan-
tes se recuperaron por filtración por succión y se secaron.
Por el procedimiento anterior se obtuvo el compuesto busca-
do.

10 IR (KBr, cm^{-1}): 1781

RMN (100 MHz, d_6 -DMSO, δ):

2,04(s, CH_2CO), 3,45 & 3,68 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2),

4,72 & 5,02(ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2), 5,19(d, $J=5\text{Hz}$, 6-H),

5,79(dd, $J=5$ & 3Hz , 7-H), 6,88(s, tiazolina 5-H),

15 8,8(s ancho, H_2N^+ & tiazolina NH), 9,64(d, $J=8\text{Hz}$, CONH),

12,41(s, ancho = N-OH).

Ejemplo de referencia 13

20 Producción de ácido 7-(4-cloro-2-hidroxiimino-3-
-oxobutirilamino)-3-mandeliloximetil)-3-cefem-4-carboxíli-
co (isómero *sin*).

Mientras una disolución de 0,47 g (1 mM) de ácido
7-(4-cloro-3-oxobutirilamino)-3-(3-mandeliloximetil)-3-ce-
fem-4-carboxílico en 2 ml de ácido acético se agitaba en-
friando con hielo, se añadió gota a gota una disolución de
25 0,1 g (1,5 mM) de nitrito de sodio en 0,2 ml de agua, en un
período de una hora. La mezcla se agitó después a tempera-
tura ambiente una hora. El ácido acético se separó por des-
tilación bajo presión reducida, y se añadieron al residuo
50 ml de acetato de etilo y 30 ml de agua. La mezcla se
agitó vigorosamente y la capa orgánica se tomó, se lavó

1 con una disolución saturada de cloruro de sodio y se secó.
El disolvente se separó después por evaporación, y, con
adición de 30 ml de éter y 30 ml de éter de petróleo al re-
siduo, se frotó la pared del recipiente. Por este procedi-
5 miento se obtuvieron 0,29 g del compuesto buscado, en forma
de polvos.

IR (KBr, cm^{-1}): 1780, 1741, 1715 (inflexión), 1675 (infle-
xión), 1640 (inflexión), 1540

RMN (100 MHz, d_6 -DMSO, δ)

10 3,24(s ancho, 2- CH_2), 4,77 & 5,07(ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2),
5,04(d, $J=5\text{Hz}$, 6-H), 5,18(s, -CH-), 5,79(dd, $J=5$ &
8Hz, 7-H), 7,3-7,5(m. C_6H_5 -), 9,26(d, $J=8\text{Hz}$, -CONH-),
13,10 (s, =N-CH).

Ejemplo 14

15 Producción de clorhidrato de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-
4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido-7-3-(mandeliloxi-
metil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

En 2 ml de dimetilacetamida se disolvieron 0,24 g
(0,5 mM) de ácido 7-(4-cloro-2-hidroxiimino-3-oxobutirilami-
20 no)-3-(mandeliloximetil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
juntamente con 0,042 g (0,55 mM) de tiourea, y la disolu-
ción mixta se agitó a temperatura ambiente 2 horas. El di-
solvente se separó por destilación bajo presión reducida y
se añadieron al residuo 60 ml. de acetato de etilo, y des-
25 pués se agitó. Los polvos resultantes se recogieron por fil-
tración, se lavaron con éter y se secaron. Por el procedi-
miento anterior se obtuvieron 0,26 g del compuesto buscado,
en forma de polvos.

IR (KBr, cm^{-1}): 1776, 1741, 1672, 1631, 1536.

30 RMN (100 MHz, d_6 -DMSO, δ):

1 3,26(s ancho, 2-CH₂), 4,78 & 5,08(ABq, J=13Hz, 3-CH₂),
5,08(d, J=5Hz, 6-H), 5,18(s, -CH-), 5,78(dd, J=5 &
8Hz, 7-H), 6,86(s, tiazolina 5-H), 7,3-7,5(m,
5 C₆H₅-), 9,61(d, J=8Hz, CONH).

5

10

15

20

25

30

060678

1

REIVINDICACIONES

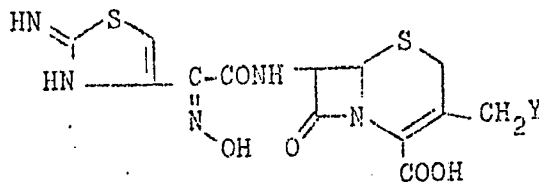
5

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:

10

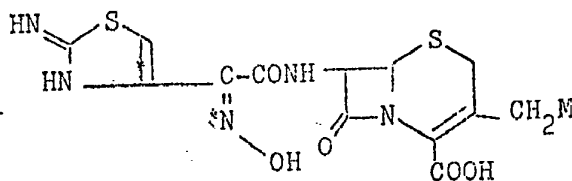
1ª.- Un procedimiento para preparar un compuesto de 2-(sin)hidroxiimino-acetamida de la fórmula:

15



donde Y es hidroxilo, un amonio cuaternario o un tiorheterociclo que contiene nitrógeno, o una sal o éster del mismo farmacéuticamente aceptable, que comprende hacer reaccionar un compuesto isómero sin de la fórmula:

20



25

donde M es un aciloxi, o una sal o un éster del mismo, con agua, una amina correspondiente al amonio cuaternario o un tiol heterocíclico que contiene nitrógeno o una sal del mismo.

30

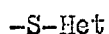
2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que Y es hidroxilo, acetoxi, un piridinio sustituido

060678

1 o no sustituido o un tioheterociclo de 5 o 6 miembros, sustituido o no sustituido, que incluye de 1 a 4 átomos de nitrógeno, y que incluye opcionalmente un átomo de oxígeno o un átomo de azufre.

5 3^a.- Un procedimiento según la reivindicación 2^a, en el que el sustituyente de piridinio es carbamoilo, carboxilo, sulfo, un alcoholo o un alcoxi.

10 4^a.- Un procedimiento según la reivindicación 2^a, en el que el tioheterociclo de 5 o 6 miembros representado por Y es un grupo de la fórmula:



en la que Het es un piridilo sustituido o no sustituido, N-oxopiridilo, pirimidilo, piridazinilo, N-oxopiridazini-
lo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo,
15 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo,
1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo,
1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1H-
-tetrazolilo o 2H-tetrazolilo.

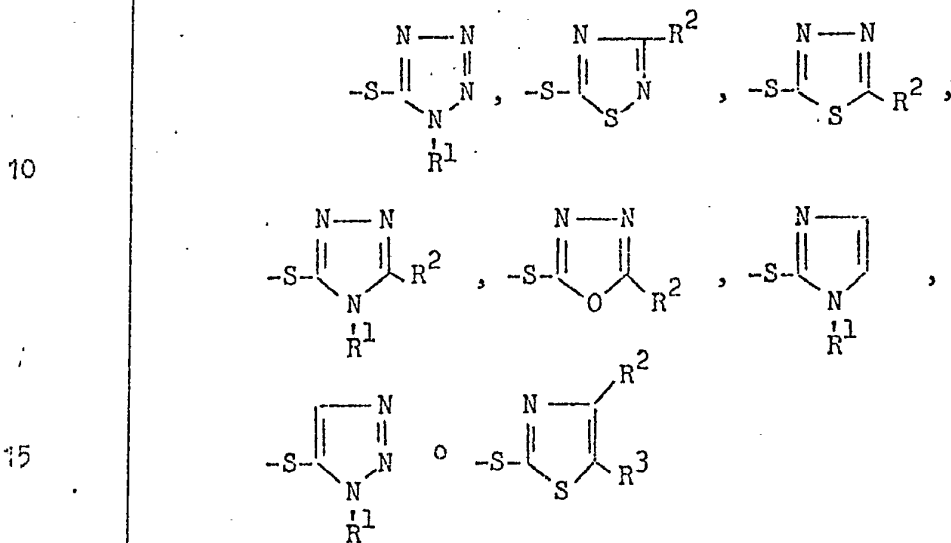
20 5^a.- Un procedimiento según la reivindicación 4^a, en el que el sustituyente del resto Het es un alcoholo, un halógenoalcoholo, un alcoxi, halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxilo, carbamoilo, un resto de la fórmula: $-X-Z^1$ en la que X es un alcoholeno y Z^1 es hidroxilo, mercapto, amino, un monoalcoholamino o dialcoholamino, guanilo, carboxilo, sulfo, carbamoilo, un alcóxicarbonilo, un monoalcoholcarbamoilo o dialcoholcarbamoilo, un alcoxi, un alcoholito, un alcoholisulfonilo o un alcoholcarboniloxi, un resto de la fórmula: $-S-Z^2$, en la que Z^2 es un alcoholo o el resto $-X-Z^1$, o un resto de la fórmula: $-N \begin{matrix} Z^3 \\ Z^4 \end{matrix}$ en la que cada

30

090678

1 uno de Z^3 y Z^4 es un alcoholilo, el resto $-X-Z^1$, un alcoxi-
 carbonilo, un alcoholcarbonilo, carbamoilo o un monoalcohol
 carbamoilo o dialcoholcarbamoilo.

5 6a.- Un procedimiento según la reivindicación 2a,
 en el que el tioheterociclo de 5 o 6 miembros representado
 por Y es



20 en donde R^1 es hidrógeno o un resto de la fórmula: $-(\text{CH}_2)_n\text{P}$
 [en la que n es un número entero de 1 a 3 y P es hidrógeno,
 hidroxilo, un alcoxi, un alcoholtilio, sulfo, un resto de la
 fórmula: $-\text{COOR}^4$ (en la que R^4 es hidrógeno o un alcoholilo),
 un resto de la fórmula: $-\text{CON} \begin{array}{l} \text{R}^5 \\ \text{R}^6 \end{array}$ (en la que cada uno de R^5
 y R^6 es hidrógeno o un alcoholilo) o un resto de la fórmula:
 25 $-\text{N} \begin{array}{l} \text{R}^5 \\ \text{R}^6 \end{array}$ (en la que cada uno de R^5 y R^6 tiene el mismo sig-
 nificado definido antes), y cada uno de R^2 y R^3 es hidró-
 geno, amino, carbamoilo, un resto de la fórmula: $-\text{NHCOOR}^7$
 (en la que R^7 es un alcoholilo), un resto de la fórmula:
 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_n\text{Q}$ (en la que n es un número entero de 1 a 3 y Q
 es carboxilo, hidroxilo, hidrógeno o sulfo) o un resto de

1 la fórmula: $-(\text{CH}_2)_n\text{P}$ (en la que cada uno de n y P tiene el mismo significado definido antes).

5 7ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª, en el que Y es acetoxi, carbamoiloxi, 1H-tetrazol-5-iltio sustituido en 1, 1,3,4-tiadiazol-5-iltio sustituido en 2, 1,2,4-triazol-5-iltio disustituido en 3,4 o tiazol-2-iltio sustituido en 4, siendo el sustituyente metilo, carboximetilo, hidroximetilo, hidroxietilo, carbamoilmetilo o 2-N,N-dimetilaminometilo, siendo iguales o diferentes los dos sustituyentes de 1,2,4-triazol-5-iltio disustituido en 3,4.

10 8ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª, en el que Y es acetoxi, carbamoiloxi, 1,2,4-tiadiazol-5-iltio sustituido en 3, 1,3,4-oxadiazol-5-iltio sustituido en 2, imidazol-2-iltio sustituido en 1, 1H-tetrazol-5-iltio sustituido en 1, 1,3,4-tiadiazol-5-iltio sustituido en 2, 1,2,4-triazol-5-iltio disustituido en 3,4 o tiazol-2-iltio sustituido en 4, siendo el sustituyente metilo, carboximetilo, hidroximetilo, hidroxietilo, carbamoilmetilo, 2-N,N-dimetilaminometilo, metoximetilo o etoxicarbonilmetilo, siendo iguales o diferentes los dos sustituyentes de 1,2,4-triazol-5-iltio disustituido en 3,4.

15 9ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª, en el que el éster es un éster de alcoximetilo, un éster de alcoxietilo, un éster de alcoholiltiommetilo, un éster de alcoholcarboniloximetilo o un éster de alcoxycarboniloxialcoholo.

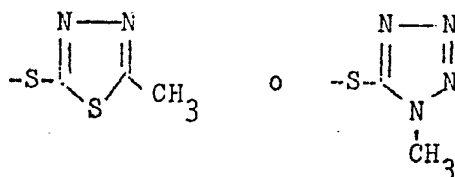
20 10ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª, en el que el éster es éster de metoxietilo, éster de etoximetilo, éster de isopropoximetilo, éster de alfa-metoxietilo, éster de alfa-etoxietilo, éster de etiltiommetilo, éster

30

060678

1 de isopropiltiometilo, éster de pivaliloximetilo, éster de
alfa-acetoxibutilo o éster de 1-(etoxicarboniloxi)etilo.

5 11ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª,
en el que el éster es éster de pivaloiloximetilo o éster de
1-(etoxicarboniloxi)etilo e Y es carbamoiloxi o un resto de
la fórmula:



12ª.- Un procedimiento para preparar un compuesto
de 2-(sin)-hidroximidino-acetamida.

15 tas y como se ha descrito en la Memoria que antecede
y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de SESENTA Y CUATRO hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14. JUN. 1978

P.A.

20

Alberto de Elizaburu
Por Poder,

25

30

060678
VAL