



ESPAÑA

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

ES	11	NUMERO	A1
	21	460.141	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		27-6-77	

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
76209/1976	28-6-1976	Japón
80659/1976	7-7-1976	"
121143/1976	8-10-1976	"
123601/1976	15-10-1976	"
159908/1976	27-12-1976	"
26835/1977	11-3-1977	"

47 FECHA DE PUBLICIDAD	64 CLASIFICACION INTERNACIONAL C04D // A61K	65 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

66 TITULO DE LA INVENCION
 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE ACIDO 7 α -METO-XI-7 β -HETEROCICLO-TIOACETAMIDO-3-HETEROCICLO-TIOMETIL- Δ^3 -CEFEM-4-CARBOXILICO.

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

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
 No. 5-1 Nihonbashi-Honcho 2-chome - Chuo-ku - Tokyo - Japón

72 INVENTOR (ES)
 Masaru Iwanami; Masuo Murakami; Yoshinobu Nagano; Masaharu Fujimoto; Tetsuya Maeda; Noriaki Nagano y Atsuki Yamazaki.

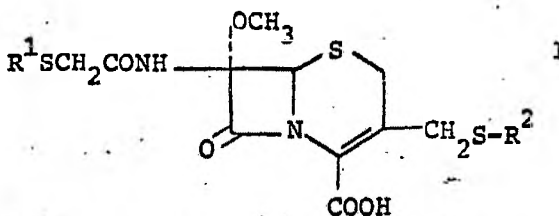
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
 D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

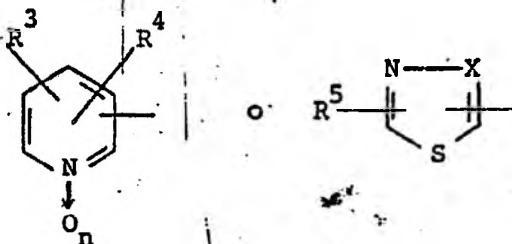
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de cefalosporinas con un grupo metoxi en la posición 7α. Más especialmente, esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ácido 7α-metoxi-7β-heterociclo-tioacetamido-3-heterociclo-tiometil-Δ³-cefem-4-carboxílico representado por la fórmula general:



donde R¹ representa



(donde R³ y R⁴, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino o un grupo alquilo inferior; n representa 0 ó 1; R⁵ representa un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mercapto, un grupo alquilamino inferior, un grupo alcanoil-amino inferior, un grupo alcocarbonilamino inferior, un grupo carboxialquiltio inferior o un grupo 3-alquillureido inferior y X representa -CH= o -N=) y R² representa un grupo 5-alquil(inferior)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo o un grupo 1-alquil(inferior)tetrazol-5-ilo y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

1 Descripción de la técnica anterior

5 Son conocidos los derivados de cefalosporina con un grupo metoxi en la posición 7 α , un grupo acilo heterocíclico en la posición 7 β y un grupo tiometilo heterocíclico en la posición 3. Por ejemplo, en la patente alemana publicada 2.455.884 se describe el ácido 7 α -metoxi-7 β -(5-metil sustituido o no sustituido)-1,3,4-tiadiazol-2-il-tioacetamido-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico. Además, en la solicitud de patente japonesa publicada Nº 52.195/10 76 se describe el ácido 7 β -(2-amino-4-tiazolil)acetamido-7 α -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico. Otros compuestos similares están descritos también, por ejemplo, en la patente estadounidense 3.887.549, patente holandesa 72/16.268, patentes alemanas publicadas 15 2.440.790, 2.448.582, 2.445.341, 2.412.598, 2.432.415 y 2.455.884 y en la patente británica 1.412.886.

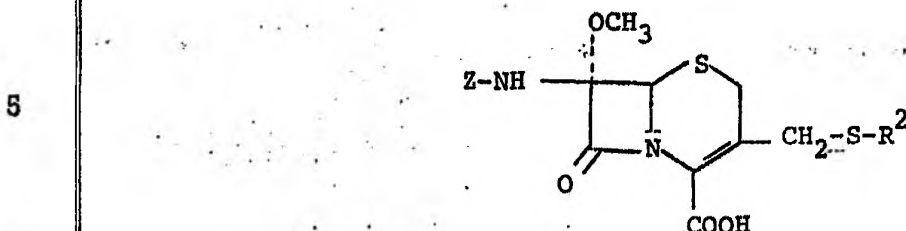
COMPENDIO DE LA INVENCION

20 Un objeto de esta invención es proporcionar nuevos derivados de cefalosporina con excelente actividad antibiótica contra bacterias gram-positivas y gram-negativas.

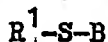
Se ha encontrado que el objetivo mencionado de esta invención puede conseguirse mediante la provisión del ácido 7 α -metoxi-7 β -heterociclo-tioacetamido-3-heterociclo-tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico descrito por la fórmula general I 25 antes indicada y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de esta invención se conocen de forma muy amplia y vaga como derivados de cefalosporina sustituidos con un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros pero nunca han sido preparados ni se han investigado las actividades farmacéuticas antes del presente descubrimiento. 30

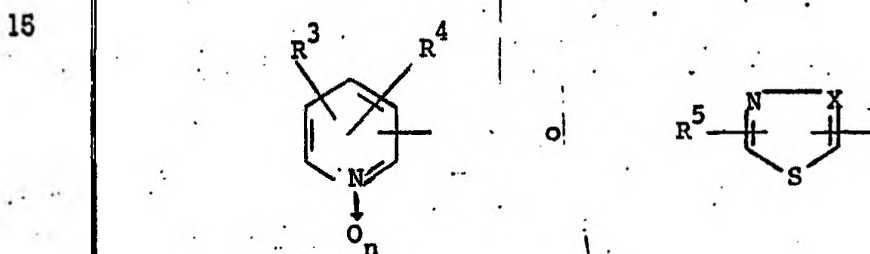
1 3-heterociclo-tiometil-7-amino sustituido o no sustituido- Δ -
cefem-4-carboxílico representado por la fórmula general:



10 donde Z representa un grupo Y-CH₂CO- (donde Y representa un
átomo de halógeno) o un átomo de hidrógeno y R² representa
un grupo 5-alquil(inferior)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo o un grupo
1-alquil(inferior)-tetrazol-5-ilo, se hace reaccionar con el
compuesto heterocíclico representado por la fórmula general:



15 donde R¹ representa

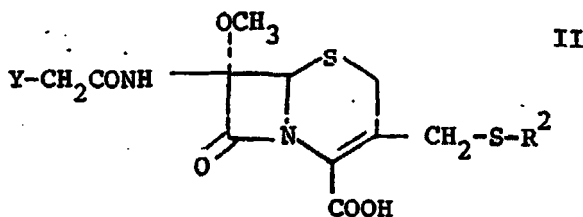


20 (donde R³ y R⁴, que pueden ser iguales o diferentes, repre-
sentan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un grupo hi-
droxi, un grupo amino o un grupo alquilo inferior; n represen-
ta 0 ó 1; R⁵ representa un grupo hidroxilo, amino, mercapto,
alquilamino inferior, alcanoilamino inferior, alcocarbonil-
25 amino inferior, carboxialquiltio inferior o 3-alquillureido
inferior y X representa -CH= o =N-) y B representa un átomo
de hidrógeno o R¹-S- cuando Z es un grupo Y-CH₂CO- o represen-
ta -CH₂COOH o un derivado reactivo del grupo carboxi cuando
Z es un átomo de hidrógeno.

30

1 Esta reacción es descrita con más detalle más adelan-
te.

5 En un tipo de esta primera forma de reacción, el ácido
7β-haloacetamido-7α-metoxi-3-heterociclo-tiometil-Δ³-cefem-
4-carboxílico representado por la fórmula general:



15 donde Y y R² tienen el significado dado anteriormente, se ha-
ce reaccionar con el compuesto representado por



20 (donde A representa un átomo de hidrógeno o R¹-S-), en pre-
sencia de una base.

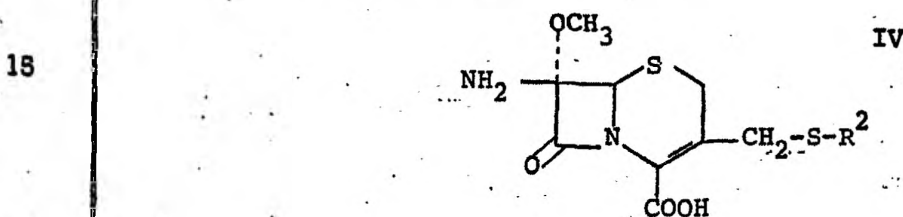
25 Es decir, la reacción del compuesto de fórmula II con
el compuesto de fórmula III se lleva a cabo habitualmente en
un disolvente orgánico que no afecte a la reacción tal como
agua o una mezcla acuosa, enfriando o a la temperatura am-
biente. Como base utilizada en esta reacción, podemos citar
las bases nitrogenadas alifáticas, las bases nitrogenadas
aromáticas, las bases nitrogenadas heterocíclicas, los carbo-
natos de metales alcalinos, los hidrógeno-carbonatos de me-
tales alcalinos, etc. Son ejemplos adecuados de estas bases
la trietilamina, N,N-dimetilanilina, N-etilmorfolina, piri-
dina, colidina, 2,6-lutidina, carbonato potásico, carbonato
sódico, hidrógeno-carbonato potásico e hidrógeno-carbonato
sódico.

30 Como átomo de halógeno representado por Y en la fór-

1 mula II anterior, podemos citar los átomos de cloro, bromo,
fluor, etc. la cantidad de compuesto de fórmula III utili-
zada en esta reacción es equimolecular o en exceso sobre
5 la del compuesto de fórmula II, empleando preferiblemente
1 ó 2 moles por mol de compuesto 2.

Son ejemplos típicos del disolvente orgánico utiliza-
do sin influir en la reacción el metanol, cloroformo, cloru-
ro de metileno, cloruro de etileno, acetona, tetrahidrofura-
no, dimetilformamida, etc.

10 En otro tipo de la primera forma de reacción, el áci-
do 7 β -amino-7 α -metoxi-3-heterociclo-tiometil- Δ^3 -cefem-4-
carboxílico representado por la fórmula:



20 donde R² tiene el significado dado anteriormente, se hace
reaccionar con una cantidad equimolecular o en exceso, pre-
feriblemente 1 a 2 moles, de ácido heterociclo-tioacético
de fórmula:

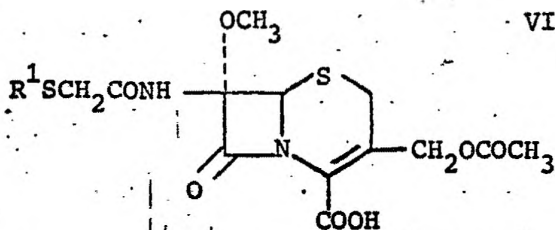


25 donde R¹ tiene el significado dado anteriormente, o con un
derivado reactivo en el grupo carboxi del mismo, en un di-
solvente orgánico que no afecte a la reacción.

30 Cuando el grupo carboxi del compuesto de fórmula V no
está protegido, la reacción se lleva a cabo en presencia de
un agente condensante tal como dicitclohexilcarbodiimida,
carbonildiimidazol, etc. Asimismo, cuando el derivado reac-

1 tivo del grupo carboxi es un haluro de ácido, tal como clo-
ruro, etc., la reacción se lleva a cabo en presencia de una
cantidad casi equimolecular de una base como trietilamina,
piridina, etc. Además, como derivado reactivo del grupo car-
5 boxi, pueden emplearse los ésteres activos como el éster
p-nitrofenílico, etc.

La segunda forma de reacción para producir los compues-
tos de esta invención, el ácido 7 α -metoxi-7 β -heterociclo-tio-
acetamido-3-acetoximetil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico representa-
do por la fórmula general:



donde R¹ tiene el significado dado anteriormente, se hace
reaccionar con el compuesto representado por:



donde R² tiene el significado dado anteriormente y M repre-
senta un átomo de hidrógeno o un átomo metálico alcalino.

Se prefiere efectuar la reacción en condiciones casi
neutras y el compuesto de fórmula VI se hace reaccionar con
una cantidad equimolecular o en exceso del compuesto de fór-
mula VII. Como sal metálica alcalina del compuesto de fór-
mula VII pueden emplearse las sales sódicas, potásicas, etc.
Cuando se emplea el compuesto de fórmula VII donde M es hi-
drógeno, se prefiere efectuar la reacción en presencia de
una base tal como un hidróxido alcalino, un carbonato de me-
tal alcalino, un hidrógeno-carbonato de metal alcalino, una

25

30

1 una trialkilamina (v.g. trietilamina), piridina, dimetil-
anilina, etc. Habitualmente la reacción se lleva a cabo en
un disolvente orgánico que no afecte a la reacción, como ace-
5 tona, dimetilformamida, metanol, etanol, etc., agua o una
mezcla de los mismos o también con una solución tampón de
fosfato, a la temperatura ambiente o calentando.

El grupo carboxi de la posición 3 del anillo cefem
del material de partida también puede ser protegido con los
grupos protectores conocidos tales como difenilmetilo, trife-
10 nilmetilo, metilo o etilo, durante las etapas de la reacción
y este grupo protector puede ser separado en la etapa final
por un procedimiento conocido.

Los compuestos de esta invención así producidos pueden
ser convertidos en sus sales no tóxicas y farmacéuticamente
15 aceptables o útiles. Estas sales pueden formarse por los mé-
todos habituales. Por ejemplo, la sal metálica alcalina del
compuesto de fórmula I puede obtenerse por adición al com-
puesto de una solución n-butanólica de un 2-etilhexanoato
de metal alcalino y después adición de un disolvente orgáni-
20 co en el que la sal formada sea poco soluble, tal como éter,
acetato de etilo, etc. Asimismo, por adición al compuesto de
una cantidad equimolecular o en ligero exceso de una base
orgánica, como trietilamina, dietanolamina, arginina, lisina,
etc., puede formarse la sal de la base orgánica. También, por
25 adición al compuesto de amoníaco acuoso o de una solución
de amoníaco en un disolvente orgánico, puede formarse la sal
amónica del compuesto. Estas sales son intercambiables entre
sí por los métodos habituales, si se desea.

Los compuestos de fórmula I o sus sales de esta inven-
30 ción se aíslan y purifican por los medios habituales.

1 Los compuestos de esta invención producidos por los
 métodos descritos son antibióticos que presentan excelente
 actividad antimicrobiana frente a diversas bacterias gram-
 5 positivas y gram-negativas y son útiles para el tratamiento
 y profilaxis de diversas enfermedades causadas por estas bac-
 terias, como preservativos para alimentos y productos quími-
 cos industriales y como aditivos para piensos. Las concen-
 traciones mínimas de inhibición (CMI) (mcg/ml) de estos com-
 puestos, mediante un ensayo in vitro, están indicadas en las
 10 siguientes tablas con todo detalle.

TABLA I

Ejemplo N°

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>
15 B. megatherium 10778	3,13	6,25	6,25	3,13	6,25	3,13
B. subtilis ATCC 6633	0,78	0,78	0,78	0,78	3,13	0,78
Micrococcus flaveus ATCC 10240	0,19	0,19	0,19	0,78	0,39	0,19
Sarcina lutea ATCC 9341	0,09	0,09	0,09	0,19	0,39	0,19
Staph. aureus ATCC 6538P	0,78	0,39	0,78	1,56	1,56	0,78
20 Staph. aureus Smith	1,56	0,78	3,13	3,13	6,25	1,56
Staph. aureus Terashima	1,56	0,78	1,56	3,13	3,13	0,78
Corynebacterium xero- sis	0,78	0,78	0,78	1,56	3,13	0,78
Mycobacterium 607	6,25	12,5	50	50	12,5	3,13
Mycobacterium phlei	6,25	12,5	50	12,5	12,5	3,13
25 Staph. aureus Oonuma (JM.IM.EM.SPM.OIM.SM. PC.SA-R)	1,56	0,78	3,13	3,13	6,25	1,56
E. coli Kauffmann 0-1	0,39	1,56	6,25	1,56	0,78	0,78
E. coli NIHJ	0,39	0,78	3,13	0,78	0,78	0,78
E. coli alkalescens I 011628	0,39	1,56	3,13	1,56	0,78	0,78

30

TABLA I (continuación)

1		Ejemplo Nº					
		7	8	9	10	11	12
	<i>E. coli</i> alkalescens I 011628	0,78	3,13	0,78	3,13	1,56	1,56
	<i>Kleb. pneumoniae</i> ATCC 10031	0,78	3,13	0,78	0,19	0,78	0,39
5	<i>Vibrio</i> Hy 133	3,13	3,13	1,56	1,56	1,56	1,56
	<i>Sal. cholerae-suis</i> 1348	1,56	6,25	0,39	6,25	0,39	1,56
	<i>Sal. typhi</i> H901W	0,78	1,56	0,78	0,19	0,78	0,78
	<i>Sal. enteritidis</i> 1891	0,39	0,78	0,19	0,09	0,39	0,39
	<i>Shigella flexneri</i> 2a 1675	3,13	12,5	0,78	3,13	3,13	3,13
10	<i>Shigella sonnei</i> II 37148	3,13	6,25	0,78	6,25	3,13	3,13
	<i>Prot. vulgaris</i> OXK US	1,56	3,13	0,78	0,39	0,78	1,56
	<i>Prot. mirabilis</i> IFM OM-9	6,25	6,25	1,56	1,56	3,13	3,13
		Ejemplo Nº					
		13	14	15	16	17	18
15	<i>B. megatherium</i> 10778	6,25	6,25	3,13	6,25	3,13	3,13
	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	1,56	1,56	1,56	3,13	1,56	3,13
	<i>Micrococcus flavus</i> ATCC 10240	0,39	0,09	0,19	0,39	0,09	0,19
	<i>Sarcina lutea</i> ATCC 9341	0,39	0,04	0,09	0,19	0,09	0,19
20	<i>Staph. aureus</i> ATCC 6538P	1,56	0,78	0,78	1,56	1,56	1,56
	<i>Staph. aureus</i> Smith	3,13	1,56	3,13	3,13	3,13	3,13
	<i>Staph. aureus</i> Terashima	3,13	1,56	1,56	3,13	3,13	3,13
	<i>Corynebacterium xerosis</i>	1,56	1,56	1,56	1,56	3,13	3,13
	<i>Mycobacterium</i> 607	50	3,13	6,25	6,25	50	12,5
25	<i>Mycobacterium phlei</i>	25	3,13	3,13	6,25	25	6,25
	<i>Staph. aureus</i> Oonuma (JM. JM. EM. SPM. OLM. SM. PG. SA-R)	3,13	1,56	1,56	3,13	3,13	3,13
	<i>E. coli</i> Kauffmann O-1	12,5	6,25	3,13	3,13	3,13	0,78
	<i>E. coli</i> NIHJ	3,13	1,56	0,78	0,78	1,56	0,78
30	<i>E. coli</i> alkalescens I 011628	6,25	3,13	1,56	3,13	3,13	0,78

TABLA I (continuación)

	Ejemplo N°					
	<u>13</u>	<u>14</u>	<u>15</u>	<u>16</u>	<u>17</u>	<u>18</u>
1						
5	Kleb. pneumoniae ATCC 10031	1,56	0,39	0,39	0,78	1,56 0,78
	Sal. cholerae-suis 1348	12,5	12,5	6,25	6,25	1,56 0,78
	Sal. typhi H901W	3,13	0,39	0,39	0,78	1,56 0,78
	Sal. enteritidis 1891	0,78	0,09	0,19	0,39	0,39 0,19
	Shigella flexneri 2a 1675	25	6,25	6,25	6,25	6,25 1,56
10	Shigella sonnei II 37148	25	12,5	6,25	6,25	6,25 3,13
	Prot. vulgaris OXK US	3,13	0,78	0,39	1,56	0,78 0,78
	Prot. mirabilis IFM	12,5	3,13	1,56	6,25	3,13 1,56
	Vibrio Hy 133	3,13	1,56	1,56	3,13	3,13 3,13
15						
	B.megatherium 10778	3,13	3,13	3,13	6,25	1,56 6,25
	B.subtilis ATCC 6633	1,56	0,78	0,78	0,78	0,39 3,13
	Micrococcus flavus ATCC 10240	0,19	0,19	0,09	0,19	0,10 0,39
	Sarcina lutea ATCC 9341	0,09	0,04	<0,04	0,09	<0,05 0,20
20	Staph. aureus ATCC 6538P	1,56	0,39	0,39	0,39	0,39 1,56
	Staph. aureus Smith	3,13	0,78	0,78	1,56	0,78 6,25
	Staph. aureus Terashima	1,56	0,78	0,78	0,78	0,39 3,13
	Corynebacterium xerosis	1,56	0,78	0,78	0,78	0,20 1,56
25	Mycobacterium 607	6,25	3,13	6,25	12,5	1,56 6,25
	Mycobacterium phlei	3,13	3,13	6,25	12,5	1,56 6,25
	Staph. aureus Onuma (JM. IM. EM. SPM. OIM. SM. PC. SA-R)	3,13	0,78	0,78	1,56	0,78 6,25
	E. coli Kauffmann 0-1	1,56	1,56	1,56	1,56	0,39 3,13
30	E. coli NIHJ	0,39	0,39	0,39	0,78	0,39 1,56

TABLA I (continuación)

	Ejemplo Nº						
	19	20	21	22	23	24	
1	<i>E. coli</i> alkalescens I 011628	1,56	0,78	0,78	1,56	0,20	1,56
5	<i>Kleb. pneumoniae</i> ATCC 10031	0,19	0,19	0,19	0,39	0,20	1,56
	<i>Vibrio</i> Hy 133	3,13	0,78	0,39	0,78	0,39	1,56
	<i>Sal. cholerae-suis</i> 1348	6,25	3,13	1,56	3,13	0,78	3,13
	<i>Sal. typhi</i> H901W	0,19	0,39	0,19	0,78	0,20	1,56
	<i>Sal. enteritidis</i> 1891	0,09	0,19	0,19	0,39	0,10	0,78
10	<i>Shigella flexneri</i> 2a 1675	1,56	0,78	0,78	3,13	0,39	6,25
	<i>Shigella sonnei</i> II 37148	6,25	1,56	1,56	3,13	0,39	3,13
	<i>Prot. vulgaris</i> OXK US	0,39	0,78	0,78	1,56	0,78	6,25
	<i>Prot. mirabilis</i> IFM OM-9	0,78	1,56	1,56	3,13	0,78	6,25
15					Ej. Nº		
					25	GEZ	
	<i>B. megatherium</i> 10778				3,13	0,39	
	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633				6,25	0,19	
	<i>Micrococcus flavus</i> ATCC 10240				0,19	0,19	
20	<i>Sarcina lutea</i> ATCC 9341				0,39	0,19	
	<i>Staph. aureus</i> ATCC 6538P				1,56	0,19	
	<i>Staph. aureus</i> Smith				3,13	1,56	
	<i>Staph. aureus</i> Terashima				3,13	0,78	
	<i>Corynebacterium xerosis</i>				3,13	0,19	
25	<i>Mycobacterium</i> 607				6,25	> 100	
	<i>Mycobacterium phlei</i>				6,25	≥ 100	
	<i>Staph. aureus</i> Oonuma (JM. IM. EM.SPM.OIM.SM.PC.SA-R)				3,13	1,56	
	<i>E. coli</i> Kauffmann O-1				25	1,56	
30	<i>E. coli</i> NIHJ				3,13	3,13	
	<i>E. coli</i> alkalescens I 011628				12,5	3,13	

TABLA I (continuación)

	Ej. Nº		
	25	CEZ	
1	Kleb. pneumoniae ATCC 10031	1,56	1,56
5	Vibrio Hy 133	1,56	0,78
	Sal. cholerae-suis 1348	25	1,56
	Sal. typhi H901W	0,78	1,56
	Sal. enteritidis 1891	0,78	1,56
	Shigella flexneri 2a 1675	50	1,56
10	Shigella sonnei II 37148	50	1,56
	Prot. vulgaris OXK US	3,13	3,13
	Prot. mirabilis IFM OM-9	6,25	6,25
	(CEZ: Cefazolina).		

TABLA II

	Ejemplo Nº					
	1	2	3	4	5	
15	Staph. aureus 209P	0,78	0,78	1,56	1,56	1,56
	E. coli NIHJ	0,39	0,78	1,56	1,56	1,56
	E. coli Ebara	0,78	6,25	25	6,25	1,56
20	E. coli Takeda	1,56	12,5	50	25	1,56
	Ent. cloacae	0,78	0,39	0,78	1,56	1,56
	Ent. cloacae V-8	100	>>100	>100	>100	100
	Ent. aerogenes	0,78	0,39	25	1,56	1,56
	Ent. aerogenes NY-2	>100	>100	50	>100	>100
25	Kleb. pneumoniae Y-11	3,13	3,13	12,5	3,13	0,78
	Kleb. pneumoniae V-17	0,78	3,13	100	6,25	1,56
	Serratia marcescens	50	100	>100	>100	6,25
	Serratia marcescens nº 10	25	100	>100	>100	12,5

30

1

TABLA II (continuación)

		Ejemplo N°				
		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
	Prot. morgani Kono	25	100	>100	100	12,5
5	Prot. rettgeri Y-1	>100	>100	>100	>100	25
	Citrobacter freundii	25	100	>100	>100	100
	Pseud. pyocyanea NCTC 10490	>100	>100	>100	>100	>100
		Ejemplo N°				
		<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>10</u>
10	Staph. aureus 209P	1,56	3,13	3,13	1,56	0,78
	E. coli NIHJ	1,56	1,56	1,56	1,56	0,78
	E. coli Ebara	1,56	6,25	6,25	1,56	6,25
	E. coli Takeda	6,25	100	12,5	3,13	25
	Ent. cloacae	3,13	3,13	6,25	3,13	1,56
15	Ent. cloacae V-8	>100	>100	>100	100	>100
	Ent. aerogenes	3,13	3,13	6,25	3,13	1,56
	Ent. aerogenes NY-2	>100	>100	>100	>100	>100
	Kleb. pneumoniae Y-11	1,56	3,13	3,13	0,78	6,25
	Kleb. pneumoniae V-17	1,56	3,13	6,25	0,78	6,25
20	Serratia marcescens	100	50	100	50	50
	Serratia marcescens n° 10	50	50	100	50	50
	Prot. morgani Kono	25	50	>100	25	25
	Prot. rettgeri Y-1	>100	>100	>100	100	>100
	Citrobacter freundii	25	100	50	50	25
25	Pseud pyocyanea NCTC 10490	>100	>100	>100	>100	>100
30						

TABLA II (continuación)

1		Ejemplo N°				
		11	12	13	14	15
	Staph. aureus 209P	1,56	1,56	1,56	1,56	1,56
5	E. coli NIHJ	0,78	0,78	1,56	3,13	1,56
	E. coli Ebara	1,56	3,13	12,5	12,5	3,13
	E. coli Takeda	6,25	25	50	50	25
	Ent. cloacae	3,13	1,56	3,13	1,56	1,56
	Ent. cloacae V-8	>100	>100	>100	>100	>100
10	Ent. aerogenes	1,56	1,56	1,56	1,56	1,56
	Ent. aerogenes NY-2	>100	>100	>100	>100	>100
	Kleb. pneumoniae Y-11	3,13	3,13	12,5	25	6,25
	Kleb. pneumoniae V-17	3,13	3,13	12,5	25	6,25
	Serratia marcescens	25	25	>100	100	50
15	Serratia marcescens n° 10	50	25	>100	100	50
	Prot. morgani Kono	12,5	12,5	>100	100	25
	Prot. rettgeri Y-1	50	>100	>100	>100	>100
	Citrobacter freundii	50	6,25	100	100	50
20	Pseud. pyocyanea NCTC 10490	>100	>100	100	>100	>100
		Ejemplo N°				
		16	17	18	19	20
	Staph. aureus 209P	3,13	3,13	3,13	1,56	0,39
	E. coli NIHJ	0,78	3,13	1,56	<0,2	<0,2
	E. coli Ebara	3,13	6,25	3,13	0,78	3,13
25	E. coli Takeda	25	25	6,25	6,25	12,5
	Ent. cloacae	3,13	6,25	3,13	1,56	0,78
	Ent. cloacae V-8	>100	>100	>100	100	>100
	Ent. aerogenes	3,13	6,25	3,13	3,13	0,78
	Ent. aerogenes NY-2	>100	>100	>100	>100	>100
30	Kleb. pneumoniae Y-11	3,13	3,13	3,13	6,25	3,13

1

TABLA II (continuación)

Ejemplo Nº

	<u>16</u>	<u>17</u>	<u>18</u>	<u>19</u>	<u>20</u>	
	Kleb. pneumoniae V-17	12,5	6,25	3,13	3,13	6,25
5	Serratia marcescens	>100	>100	25	100	25
	Serratia marcescens nº 10	50	>100	50	25	25
	Prot. morgani Kono	50	100	25	25	25
	Prot. rettgeri Y-1	>100	100	>100	>100	>100
	Citrobacter freundii	50	>100	50	50	100
10	Pseud. pyocyanea NCTC 10490	>100	>100	>100	>100	>100
		Ejemplo Nº				
		<u>21</u>	<u>22</u>	<u>23</u>	<u>25</u>	<u>CEZ</u>
	Staph. aureus 209P	0,39	0,78	0,39	3,13	≤ 0,2
	E. coli NIHJ	0,39	1,56	≤ 0,2	1,56	1,56
15	E. coli Ebara	1,56	6,25	0,39	6,25	50
	E. coli Takeda	6,25	12,5	0,78	100	12,5
	Ent. cloacae	100	0,78	≤ 0,2	3,13	< 0,2
	Ent. cloacae V-8	>>100	>100	100	>100	>100
	Ent. aerogenes	0,78	0,78	≤ 0,2	3,13	< 0,2
20	Ent. aerogenes NY-2	>100	>100	25	>100	100
	Kleb. pneumoniae Y-11	3,13	6,25	0,78	50	3,13
	Kleb. pneumoniae V-17	3,13	6,25	0,39	25	>100
	Serratia marcescens	100	100	6,25	>100	>100
	Serratia marcescens nº 10	100	>100	3,13	100	>100
25	Prot. morgani Kono	100	100	12,5	>100	>100
	Prot. rettgeri Y-1	>100	>100	>100	>100	>100
	Citrobacter freundii	100	>100	12,5	50	12,5
	Pseud. pyocyanea NCTC 10490	>100	>100	100	>100	>100
30	(CEZ: Cefazolina)					

1 Los compuestos de esta invención se preparan en formu-
laciones de forma similar a la de otros derivados conocidos
de cefalosporina y se administran por vía oral o parenteral,
5 por ejemplo tabletas, polvos, gránulos, trociscos, inyec-
ciones, supositorios, suspensiones, etc. y la dosis difiere
con la gravedad de la enfermedad y el estado general, peso,
edad, etc. del paciente pero habitualmente es de 10-50 mg/kg.

La invención será ilustrada además mediante los si-
guientes ejemplos.

10

EJEMPLO 1

15

20

25

30

Se agita durante 4,5 horas, a la temperatura ambiente,
una mezcla de 100 mg de ácido 7 β -bromoacetamido-7 α -metoxi-
3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
30 mg de 2-hidroxi-4-mercaptopiridina, 40 mg de hidrógeno-
carbonato sódico, 5 ml de agua y 10 ml de metanol. Después
de separar el metanol por destilación de la mezcla de reac-
ción, el pH se ajusta a 9 con hidrógeno-carbonato sódico y
se filtra la mezcla. El filtrado se acidula con ácido clorhí-
drico al 1,5 % y se extrae con 100 ml de una mezcla de n-bu-
tanol y acetato de etilo al 1:1 en volumen. El extracto se
lava con una solución acuosa saturada de cloruro sódico,
agua y después una solución acuosa saturada de cloruro sódi-
co y se seca sobre sulfato magnésico anhidro, destilando des-
pués el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido
se somete a cromatografía en columna con gradiente de elu-
ción utilizando como solución inicial una mezcla de cloroformo,
isopropanol y ácido fórmico de 90:10:3 en volumen y au-
mentando posteriormente el porcentaje de metanol a medida
que transcurre la elución.

1

Después se recogen las fracciones que contienen el compuesto deseado y el disolvente se separa por destilación de las fracciones combinadas para dar 57 mg de ácido 7β-(4-(2-hidroxipiridil))tioacetamido-7α-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ³-cefem-4-carboxílico.

5

Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO)

δ(ppm): 3,38 (s, 3H), 3,66 (q, 2H), 3,84 (s, 3H),
3,92 (s, 3H), 4,30 (q, 2H), 5,06 (s, 1H),
6,06 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 6,20 (s, 1H),
7,22 (d, 1H).

10

EJEMPLO 2

15

a) A 6 ml de cloruro de metileno se añaden 39 mg de trietilamina y 164 mg de ácido 7β-bromoacetamido-7α-metoxi-cefalosporánico, se agita la mezcla a la temperatura ambiente y, después de añadir a la misma 2,8 mg de 4-mercaptopiridina con agitación, la mezcla resultante se continúa agitando durante 2 horas. Una vez terminada la reacción, la mezcla se enfría con hielo durante 30 minutos y el precipitado formado se recupera por filtración, se lava con cloruro de metileno y se seca para dar 97 mg de ácido 7α-metoxi-7β-(4-piridil)tioacetamido-cefalosporánico.

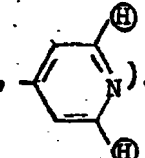
20

Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO):

δ(ppm): 2,02 (3H, -COCH₃), 3,40 (3H, -OCH₃),

25

3,97 (2H, -SCH₂CO-), 5,14 (1H, ) , 7,38 (2H, ) ,

8,42 (2H, ) .

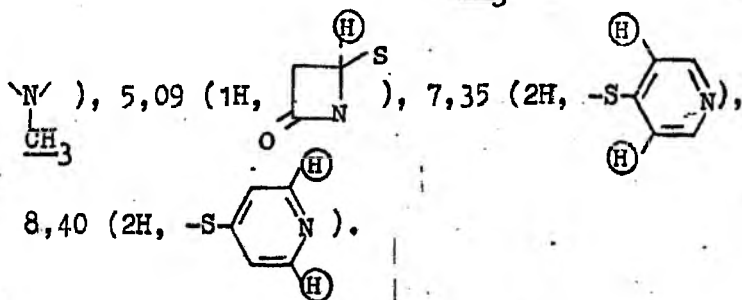
30

b) En una mezcla de 5 ml de cloruro de metileno y 19,5 mg de trietilamina se disuelven 92 mg de ácido

1 7-bromoacetamido-7 β -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-
 Δ^3 -cefem-4-carboxílico, agitando a la temperatura ambiente,
después se añaden 22 mg de 4-mercaptopiridina y la mezcla
5 resultante se agita durante unos 40 minutos. El precipitado
formado se recupera por filtración, se lava con cloruro de
etileno y se seca para dar 58 mg de ácido 7 α -metoxi-3-(1-
metiltetrazol-5-il)tiometil-7 β -(4-piridil)tioacetamido- Δ^3 -
cefem-4-carboxílico.

Espectro de resonancia magnética nuclear (D_6 -DMSO):

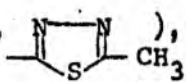
10 δ (ppm): 3,33 (3H, $-\underline{OCH}_3$), 3,93 (5H, $-\underline{SCH}_2CO-$, y



EJEMPLO 3

En una mezcla de 5 ml de cloruro de metileno y 22,0
mg de trietilamina se disuelven 100 mg de ácido 7 β -bromoace-
tamido-7 α -metoxi-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-
20 Δ^3 -cefem-4-carboxílico agitando a la temperatura ambiente
y después la solución se trata como en el Ejemplo 2-b) para
dar 60 mg de ácido 7 α -metoxi-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-
il)tiometil-7 β -(4-piridil)tioacetamido- Δ^3 -cefem-4-carbo-
xílico.

25 Espectro de resonancia magnética nuclear (D_6 -DMSO):

δ (ppm): 2,70 (3H, , 3,41 (3H, $-\underline{OCH}_3$),

3,99 (2H, $-\underline{SCH}_2CO$).

30

EJEMPLO 4.

1 Se agita en un baño de hielo una mezcla de 200 mg de
ácido 7 β -bromoacetamido-7 α -metoxi-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-
2-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico, 65 mg de 2-hidroxi-
5 4-mercaptopiridina, 8 ml de agua y 16 ml de metanol y des-
pués de añadir a la mezcla 80 mg de hidrógeno-carbonato só-
dico, la mezcla resultante se agita durante 2 horas a la
temperatura ambiente. Después se separa el metanol por des-
tilación a presión reducida, se filtra y el filtrado se aci-
10 dula con ácido clorhídrico diluido y se extrae con 50 ml de
una mezcla de n-butanol y acetato de etilo 1:1 en volumen.
El extracto se lava con solución acuosa saturada de cloruro
sódico, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disol-
vente se separa del residuo por destilación para dar 210 mg
15 de ácido 7 β -(2-hidroxi-4-piridil)tioacetamido-7 α -metoxi-3-
(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxí-
lico.

Espectro de resonancia magnética nuclear (D_6 -DMSO):

20 δ (ppm): 2,70 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,72 (q, 2H),
3,84 (s, 2H), 4,36 (q, 2H), 5,12 (s, 1H),
6,10 (d, 1H), 6,24 (s, 1H), 7,26 (d, 1H).

EJEMPLO 5

25 A una mezcla de 120 mg de 3-hidroxi-4-mercaptopiridina
140 mg de hidrógeno-carbonato sódico, 15 ml de metanol y
7,5 ml de agua se añaden 360 mg de ácido 7 β -bromoacetamido-
7 α -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-car-
boxílico y la mezcla se agita mientras se enfría con hielo;
después de elevar la temperatura hasta la ambiente, se agita
30 de nuevo durante 2 horas.

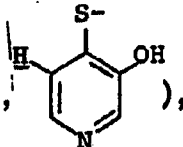
1 Después de destilar el metanol, se filtra la mezcla
de reacción y el filtrado se acidula con 2 ml de ácido
clorhídrico 1 N. El precipitado así formado se recupera por
filtración, se lava con agua y se seca para dar 200 mg de
5 ácido 7 β -(3-hidroxi-4-piridil)tioacetamido-7 α -metoxi-3-(1-
metiltetrazol-5-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico como
producto crudo.

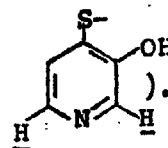
Mientras tanto, la capa acuosa formada en el procedi-
miento anterior se extrae con 50 ml de una mezcla de n-buta-
10 nol y metanol 1:1 en volumen, se recupera la capa orgánica,
se lava dos veces con solución acuosa saturada de cloruro
sódico, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y después
se destila el disolvente para dar 280 mg del producto crudo
citado anteriormente.

15 Mediante cromatografía en columna de gel de sílice
del producto crudo obtenido de la capa acuosa, utilizando
una mezcla de cloroformo, isopropanol, ácido fórmico y meta-
nol 30:3:1:8 en volumen como disolvente desarrollador, se
obtienen 100 mg del producto puro.

20 Espectro de resonancia magnética nuclear (D_6 -DMSO):

δ (ppm): 3,40 (s, 3H, 7-OCH₃), 3,94 (s, 3H, N-CH₃),
4,06 (s, 2H, -S-CH₂CO), 4,30 (q, 2H),

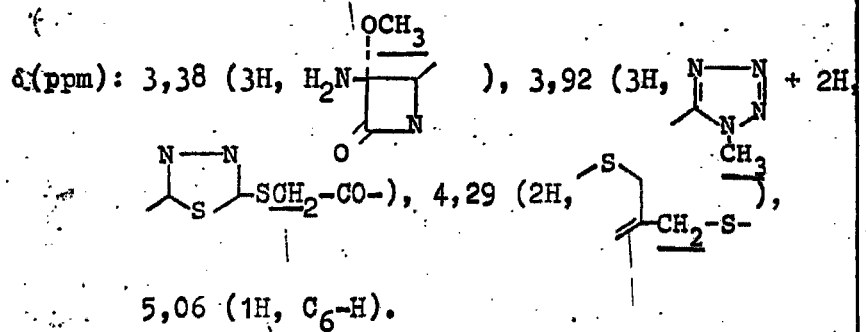
5,10 (s, 1H, 6-H), 7,64 (d, 1H, ) ,

25 8,24 (m, 2H, ).

EJEMPLO 6

1 A una solución de 100 mg de ácido 7β-bromoacetamido-
 7α-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil- Δ³-cefem-4-
 5 carboxílico en 3 ml de metanol, se añade una solución de
 62,5 mg de 2-amino-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol y 0,066 ml
 de trietilamina en 3 ml de metanol y la solución se agita
 durante 30 minutos a la temperatura ambiente. El disolvente
 se separa por destilación de la mezcla de reacción a pre-
 sión reducida y el residuo formado se somete a cromatogra-
 10 fía en columna de gel de sílice empleando una mezcla de
 cloruro de metileno, metanol y ácido fórmico 80:20:2 en vo-
 lumen como disolvente desarrollador. Se combinan las frac-
 ciones que contienen el compuesto deseado y el disolvente
 se separa por destilación para dar 60 mg de ácido 7β-(5-
 15 imino-4,5-dihidro-1,3,4-tiadiazol-2-il)tioacetamido-7α-meto-
 xi-3-(1-metiltetrazol)-5-il)tiometil- Δ³-cefem-4-carboxíli-
 co.

Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO):



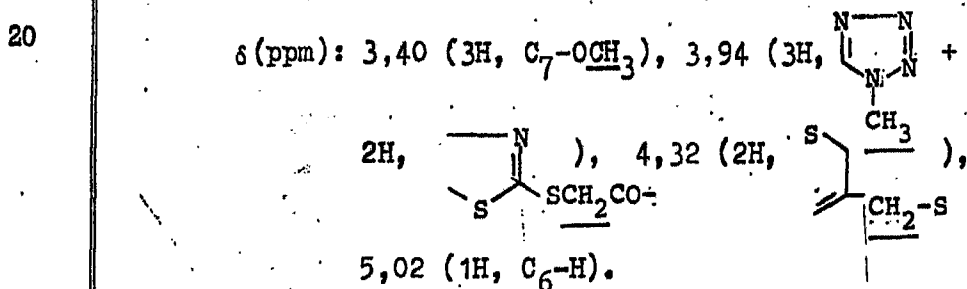
EJEMPLO 7

30 A una solución de 100 mg de ácido 7β-bromoacetamido-
 7α-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil- Δ³-cefem-4-car-
 boxílico en 5 ml de metanol se añade una solución de sal

1 sódica de 5-mercapto-2-oxo-2,3-dihidro-1,3,4-tiadiazol en
3 ml de metanol, preparada disolviendo 60 mg de 5-mercapto-
2-oxo-2,3-dihidro-1,3,4-tiadiazol y 0,59 ml de una solución
5 acuosa 1 N de hidróxido sódico en 2 ml de metanol y separan-
do el disolvente por destilación. Después de agitar la mez-
cla durante 30 minutos a la temperatura ambiente, se destila
el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se
somete a cromatografía en columna empleando una mezcla de me-
tanol y acetato de etilo 1:4 en volumen como disolvente de-
10 sarrollador para separar las impurezas y después una mezcla
de metanol y acetato de etilo 1:2 en volumen como disolvente
desarrollador para el producto.

15 Se combinan las fracciones que contienen el compuesto
deseado y después el disolvente se separa por destilación de
la solución combinada para dar 70 mg de ácido 7 β -(5-oxo-4,5-
dihidro-1,3,4-tiadiazol-2-il)tioacetamido-7 α -metoxi-3-(1-
metiltetrazol-5-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

Espectro de resonancia magnética nuclear (D_6 -DMSO):



25

EJEMPLO 8

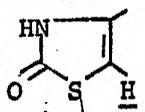
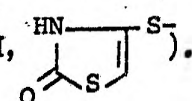
30 a) Se enfría a $-10^{\circ}C$ una solución de 226 mg de 4-tioxo-
2-tiazolidinona en 5 ml de metanol y, después de añadir a la
misma 344 mg de trietilamina, la solución resultante se agre-
ga a una solución de 718 mg de ácido 7 β -bromoacetamido-7 α -

1 metoxicefalosporánico en 5 ml de metanol a temperaturas in-
feriores a -5°C . Después de efectuar la reacción durante
2 horas a temperaturas comprendidas entre -5°C y 0°C , el di-
solvente se separa por destilación a baja temperatura y pre-
5 sión reducida y el residuo formado se somete a cromatografía
en columna de gel de sílice empleando una mezcla de cloroformo,
isopropanol y ácido fórmico 90:10:2 en volumen como di-
solvente desarrollador.

10 Se combinan las fracciones que contienen el compuesto
deseado y el disolvente se separa por destilación para dar
860 mg de ácido 7α -metoxi- 7β -(2-oxo- Δ^4 -tiazolin-4-il)tioace-
tamidocefalosporánico.

Espectro de resonancia magnética nuclear (D_6 -acetona):

15 δ (ppm): 2,04 (3H), 3,52 (3H, C_7 - OCH_3), 3,31-3,62
(2H, posición 2), 3,81 (2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CO}-$),
4,97 (2H, $\text{C}_3-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$), 5,15 (1H, posición 6

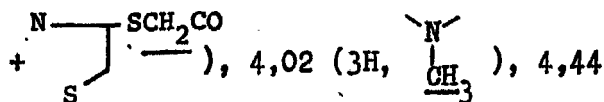
20 6,51 (1H, ), 8,62 (1H, $-\text{CONH}-$),
10,33 (1H, ).

25 b) A 27 ml de una solución tampón de fosfato a pH 6,86
se añaden 484 mg de ácido 7α -metoxi- 7β -(2-oxo- Δ^4 -tiazolin-
4-il)tioacetamidocefalosporánico, 118,4 mg de 5-mercapto-
1-metiltetrazol y 85,7 mg de hidrógeno-carbonato sódico y
después se lleva a cabo la reacción durante 18 horas a 58-
60 $^{\circ}\text{C}$. Una vez terminada la reacción, el pH de la mezcla se
ajusta a 1-2 por adición a la misma de una solución acuosa
30 al 40 % de ácido fosfórico mientras se enfría con hielo y

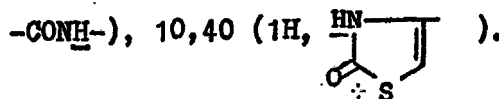
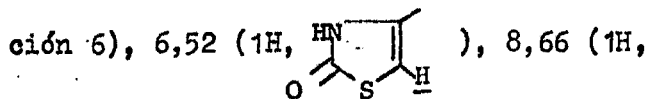
1 después el producto se extrae dos veces con 30 ml cada vez
de acetato de etilo. Se combinan los extractos, se lavan
con agua, se secan sobre sulfato sódico anhidro y después
se separa el disolvente por destilación a presión reducida.
5 El residuo formado se somete a cromatografía en columna de
gel de sílice empleando una mezcla de cloroformo, isopropa-
nol y ácido fórmico 80:20:2 en volumen como disolvente de-
sarrollador.

10 Se combinan las fracciones que contienen el compuesto
deseado y el disolvente se separa por destilación para dar
60 mg de ácido 7 α -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-
7 β -(2-(2-oxo- Δ^4 -tiazolin-4-il)tioacetamido- Δ^3 -cefem-4-car-
boxílico.

15 Espectro de resonancia magnética nuclear (D_6 -acetona):
 δ (ppm): 3,52 (3H, C_7 -OCH₃), 3,60-4,00 (4H, posición 2)



20 (2H, posición 3, -CH₂-S-), 5,12 (1H, posi-




25

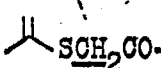
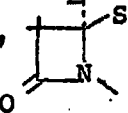
EJEMPLO 9

30 A 4 ml de cloruro de metileno se añaden 21,1 mg de
trietilamina y después se disuelven con agitación, a la tem-
peratura ambiente, 100 mg de ácido 7 β -bromoacetamido-7 α -
metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carbo-

1 xílico. A la solución se añaden además 34 mg de 2,5-dimer-
capto-1,3,4-tiadiazol y, después de añadir algunas gotas de
metanol para disolver el 2,5-dimercapto-1,3,4-tiadiazol, la
mezcla resultante se agita durante 3 horas aproximadamente.
5 Una vez terminada la reacción, el disolvente se separa por
destilación de la mezcla de reacción y al residuo formado
se agregan 40 ml de acetato de etilo y ácido clorhídrico
diluido para acidularlo, con lo que se forma una capa de
acetato de etilo y una capa acuosa. Se recupera la capa de
10 acetato de etilo formada, se lava con agua, se seca sobre
sulfato sódico anhidro y después se separa el disolvente por
destilación a presión reducida. El residuo obtenido se some-
te a cromatografía en columna de gel de sílice empleando
una mezcla de cloroformo, metanol y ácido fórmico 50:4:1
15 en volumen como disolvente desarrollador. Se combinan las
fracciones que contienen el compuesto deseado y el disol-
vente se separa por destilación para dar 60 mg de ácido
7 β -(4,5-dihidro-5-tioxo-1,3,4-tiadiazol-2-il)tioacetamido-
7 α -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-car-
20 boxílico.

Espectro de resonancia magnética nuclear (D_6 -acetona):

δ (ppm): 3,49 (3H, CH_3O -), 4,00 (3H, ) , 4,16

25 2H, ) , 5,08 (1H, ).

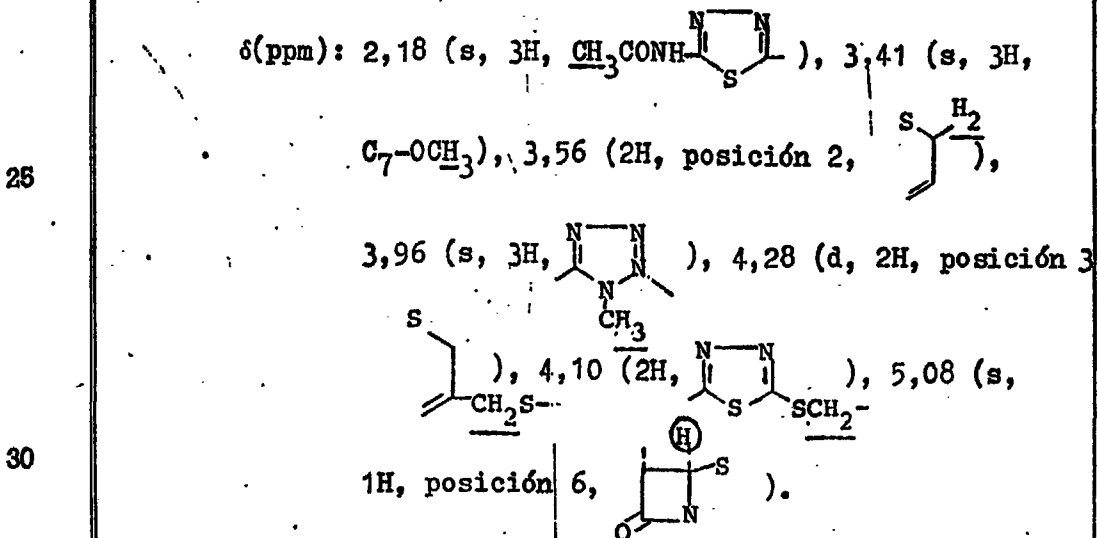
EJEMPLO 10

30 En una mezcla de 0,627 ml de solución acuosa de hi-
dróxido sódico 1 N ($f = 0,998$) y 1,5 ml de metanol se di-
suelven 110 mg de 5-acetamido-2-mercapto-1,3,4-tiadiazol

1 seguido de agitación durante varios minutos y después se des-
tila el disolvente. El residuo sólido blanco obtenido se di-
suelve en 2,5 ml de metanol y, después de añadir a la solu-
ción otra preparada disolviendo 200 mg de ácido 7 β -bromoace-
5 tamido-7 α -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil- Δ^3 -cefem-
4-carboxílico en 2,5 ml de metanol a la temperatura ambien-
te, la mezcla resultante se agita durante 30 minutos a la
temperatura ambiente. Después se destila el disolvente y el
residuo obtenido se somete a cromatografía en columna de gel
10 de sílice empleando una mezcla de cloroformo, alcohol iso-
propílico y ácido fórmico 90:10:3 en volumen para eluir el
5-acetamido-2-mercapto-1,3,4-tiadiazol inalterado. Después
el producto se eluye utilizando como eluyente una mezcla de
cloroformo, metanol y ácido fórmico 90:10:2 en volumen.

15 Se combinan las fracciones que contienen el compuesto
deseado y el disolvente se separa por destilación para dar
150 mg de un polvo amarillo claro de ácido 7 β -(5-acetil-
imino-4,5-dihidro-1,3,4-tiadiazol-2-il)tioacetamido-7 α -meto-
xi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

20 Espectro de resonancia magnética nuclear (D_6 -DMSO):



EJEMPLO 11

1

5

10

15

20

25

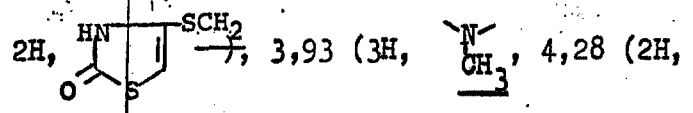
30

A una solución de 192 mg de ácido 7β-bromoacetamido-7α-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ³-cefem-4-carboxílico en 5 ml de metanol se añade una solución preparada disolviendo 89,5 mg de 1,3-tiazolin-2,4-ditiona y 113 μl, de trietilamina en 2 ml de metanol a -5°C. Después de llevar a cabo la reacción durante 2 horas a temperaturas comprendidas entre -5 y 5°C, se separa el disolvente por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se somete a cromatografía en columna de gel de sílice empleando una mezcla de cloroformo, metanol y ácido fórmico 85:15:2 en volumen como eluyente.

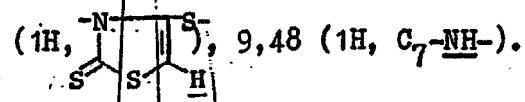
Se combinan las fracciones que contienen el compuesto deseado y el disolvente se separa por destilación. El residuo así obtenido se homogeneiza con acetona y después se solidifica por adición de éter para dar un material pulverulento que se recupera por filtración y se seca para dar 84,2 mg de ácido 7α-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-7β-(2-tioxo-Δ³-tiazolin-4-il)tioacetamido-Δ³-cefem-4-carboxílico.

Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO):

δ(ppm): 3,38 (3H, C₇-OCH₃), 3,40-3,90 (2H, C₂ $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C}_2 \\ \diagdown \\ \text{H} \end{matrix}$),



C₃-CH₂-S-), 5,07 (1H, posición 6), 6,95



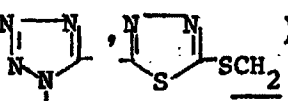
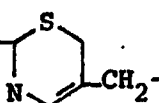
EJEMPLO 12

En 5 ml de metanol se disuelven 200 mg de ácido 7β-bromoacetamido-7α-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ³-cefem-4-carboxílico y después se añade a la solución otra solución de 110 mg de sal sódica de 1-metilamino-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol en 3 ml de metanol.

La mezcla se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente, se separa el disolvente por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se somete a cromatografía en columna de gel de sílice para separar inicialmente el exceso de 1-metilamino-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol empleando una mezcla de cloroformo, isopropanol y ácido fórmico 90:10:2 en volumen y después se eluye el producto con una mezcla de cloroformo, metanol y ácido fórmico 80:20:10 como disolvente desarrollador. Se combinan las fracciones que contienen el material deseado y, después de destilar el disolvente a presión reducida, el residuo obtenido se seca para dar 100 mg de ácido 7α-metoxi-7β-(5-metilamino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tioacetamido-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ³-cefem-4-carboxílico.

Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO):

δ(ppm): 2,86 (3H, ) , 3,40 (3H, C₇-OCH₃),

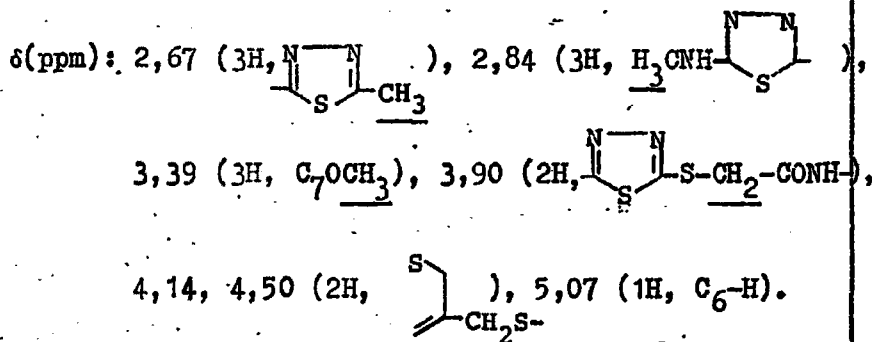
3,95 (5H, ) , 4,28 (2H, ) , 5,08 (1H, C₆-H).

EJEMPLO 13

En 5 ml de metanol se disuelven 200 mg de ácido 7β-bromoacetamido-7α-metoxi-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-Δ³-cefem-4-carboxílico y a la solución se añade otra solución de 100 mg de sal sódica de 1-metilamino-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol en 3 ml de metanol.

Después la mezcla se trata como en el Ejemplo 12 para dar 80 mg de ácido 7β-(5-metilamino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tioacetamido-7α-metoxi-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-Δ³-cefem-4-carboxílico.

Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO):



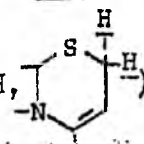
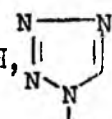
EJEMPLO 14

En 5 ml de metanol se disuelven 200 mg de ácido 7β-bromoacetamido-7α-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ³-cefem-4-carboxílico y a la solución se añade otra solución de 150 mg de sal sódica de 1-etoxycarboxamido-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol en 3 ml de metanol. Después la mezcla se trata como en el Ejemplo 12 para dar 110 mg de ácido 7β-(5-etoxycarboxamido-1,3,4-tiadiazol-2-il)tioacetamido-7α-metoxi-2-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ³-cefem-4-carboxílico.


Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO):

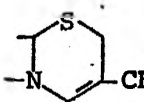
1

δ (ppm): 1,24 (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})-$), 3,40 (3H, C_7-OCH_3),

3,58 (2H, ) , 3,92 (3H, ) , 4,08

5

(2H, ) , 4,2-4,3 (4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})-$ +

) , 5,08 (1H, C_6-H).

EJEMPLO 15

10

En 5 ml de metanol se disuelven 200 mg de ácido 7 β -bromoacetamido-7 α -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico y a la solución se añade otra solución de 140 mg de sal sódica de 1-metoxicarboxamido-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol en 3 ml de metanol.


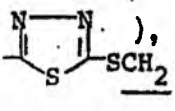
15

Después la mezcla se trata como en el Ejemplo 12 para dar 150 mg de ácido 7 α -metoxi-7 β -(5-metoxicarboxamido-1,3,4-tiadiazol-2-il)tioacetamido-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

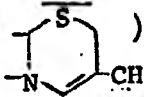
20

Espectro de resonancia magnética nuclear (D_6 -DMSO):

δ (ppm): 3,42 (3H, C_7-OCH_3), 3,78 (3H, $\text{CH}_3\text{OC}(=\text{O})\text{NH}$),

3,95 (3H, ) , 4,10 (2H, ) ,

25

4,31 (2H, ) , 5,09 (1H, C_6-H).

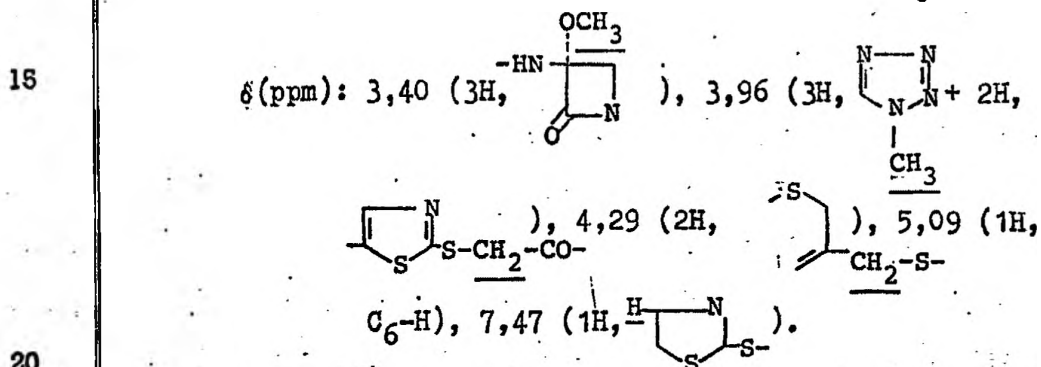
EJEMPLO 16

30

A una solución de 100 mg de ácido 7 β -bromoacetamido-7 α -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)-tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico en 5 ml de metanol se añade una solución de 27,5 mg

1 de 5-amino-2-mercaptotiazol y 0,058 ml de trietilamina en
2 ml de metanol en corriente de nitrógeno gaseoso. Después
de agitar la mezcla durante 30 minutos a la temperatura am-
5 biente, se separa el disolvente por destilación a presión
reducida y el residuo obtenido se somete a cromatografía en
columna de gel de sílice y después el producto se desarrolla
utilizando una mezcla de cloroformo, metanol y ácido fórmico
85:15:2 en volumen. Después se reúnen las fracciones que con-
10 tienen el compuesto deseado y el disolvente se separa por
destilación para dar 37 mg de ácido 7β-((5-aminotiazol-2-il)-
tioacetamido)-7α-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ³-
cefem-4-carboxílico.

Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO):

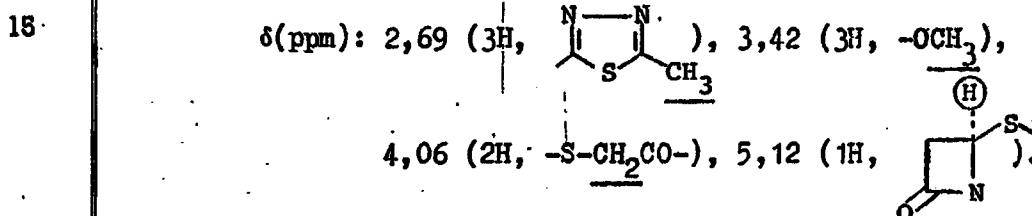


EJEMPLO 17

25 En 15 ml de cloruro de metileno se disuelven 50 mg de
trietilamina, 70 mg de 2,5-dimercapto-1,3,4-tiadiazol y 1 ml
de metanol y a la solución se añaden 200 mg de ácido 7β-bromo-
acetamido-7α-metoxi-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-
Δ³-cefem-4-carboxílico, seguido de agitación durante 1 hora
aproximadamente, a la temperatura ambiente. Una vez terminada
la reacción, se destila el disolvente a presión reducida y,
después de añadir al residuo obtenido una solución acuosa di-
30 luída de ácido clorhídrico, el producto se extrae con 50 ml

1 de una mezcla de n-butanol y acetato de etilo 1:1 en volu-
men. El extracto se lava con solución acuosa saturada de clo-
ruro sódico, se seca sobre cloruro magnésico anhidro y des-
pués se destila el disolvente a presión reducida. El residuo
5 obtenido se somete a cromatografía en columna de gel de sí-
lice y se desarrolla empleando una mezcla de cloroformo, me-
tanol y ácido fórmico 100:5:1 en volumen. Después se reúnen
las fracciones que contienen el compuesto deseado y el disol-
vente se separa por destilación para dar 120 mg de ácido
10 7 β -(4,5-dihidro-5-tioxo-1,3,4-tiadiazol-2-il)tioacetamido-
7 α -metoxi-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil- Δ^3 -cefem-
4-carboxílico.

Espectro de resonancia magnética nuclear (D_6 -DMSO):




EJEMPLO 18

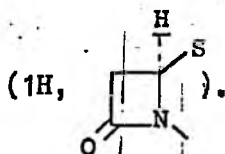
20 En 3 ml de agua se disuelven 140 mg de ácido 2-mercap-
to-1,3,4-tiadiazol-5-il-tioacético y 72 mg de carbonato só-
dico y a la solución se añade otra solución de 250 mg de ácido
7 β -bromoacetamido-7 α -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiome-
25 til- Δ^3 -cefem-4-carboxílico en unos 6 ml de metanol, agitan-
do y enfriando con hielo, seguido de nueva agitación durante
2 horas.

30 Una vez terminada la reacción, la mezcla se concentra
a presión reducida para destilar el metanol y, después de
acidular el concentrado por adición de una solución acuosa
diluída de ácido clorhídrico, el producto se extrae dos ve-

1 ces con 30 ml cada vez de una mezcla de n-butanol y acetato
de etilo 1:1 en volumen. Se combinan los extractos, se lavan
con solución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sul-
5 fato magnésico anhidro y después se destila el disolvente a
presión reducida. El residuo formado se somete a cromatogra-
fía en columna de gel de sílice y se desarrolla con una mez-
cla de cloroformo, metanol y ácido fórmico 100:8:1 en vo-
lumen. Se recogen las fracciones que contienen el material
10 deseado, se destila el disolvente a presión reducida y el
residuo se seca para dar alrededor de 140 mg de ácido 7β-
(5-carboximetiltio)-1,3,4-tiadiazol-2-il)tioacetamido-7α-
metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ³-cefem-4-carboxi-
lico.

15 Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO):
δ (ppm): 3,40 (3H, -OCH₃), 3,93 (3H, >N-CH₃),

4,12 (4H, HO₂CCH₂-S--SCH₂-), 5,08



20

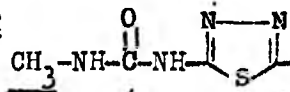
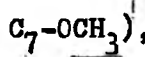
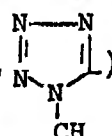
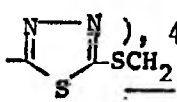
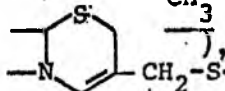
EJEMPLO 19

25 En 5 ml de metanol se disuelven 200 mg de ácido 7β-
bromoacetamido-7α-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-
Δ³-cefem-4-carboxílico y a la solución se añade una solu-
ción de 130 mg de sal sódica de 2-mercapto-5-(3-metilureido)-
1,3,4-tiadiazol en 3 ml de metanol.

30 La mezcla se agita durante 30 minutos a la temperatura
ambiente, y el disolvente se separa por destilación de la
mezcla de reacción a presión reducida y el residuo obtenido
se somete a cromatografía en columna de gel de sílice para

1 separar inicialmente el exceso de 2-mercapto-5-(3-metil-
ureido)-1,3,4-tiadiazol empleando una mezcla de cloroformo,
isopropanol y ácido fórmico 90:10:2 en volumen y después se
5 separa el producto utilizando una mezcla de cloroformo, me-
tanol y ácido fórmico 80:20:1 en volumen. Se recogen las
fracciones que contienen el producto deseado, se destila el
disolvente a presión reducida y después el residuo se soli-
difica por adición de 20 ml de éter para dar 140 mg de áci-
do 7 α -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-7 β -(5-(3-me-
10 tilureido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)tioacetamido- Δ^3 -cefem-4-
carboxílico.

Espectro de resonancia magnética nuclear (d_6 -DMSO):

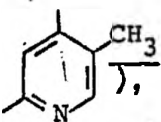
15 δ (ppm): 2,72 (3H, , 3,44 (3H,
, alrededor de 3,60 (2H, C_2 -H), 3,97
20 (3H, , 4,07 (2H, , 4,30 (2H,
, 5,10 (1H, C_6 -H).

EJEMPLO 20

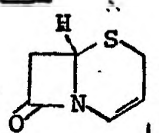
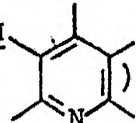
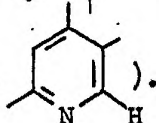
25 En unos 4 ml de agua se disuelven 115 mg de 2-hidroxi-
4-mercapto-5-metilpiridina y 76 mg de hidrógeno-carbonato só-
dico y a la solución se agrega otra solución de 300 mg de áci-
do 7 β -bromoacetamido-7 α -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)-
tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico en 10 ml de metanol, agitan-
do y enfriando con hielo, seguido de más agitación durante
30 unos 40 minutos.

1 Una vez terminada la reacción, la mezcla se concen-
tra a presión reducida para destilar el metanol casi comple-
tamente y se añaden unos 20 ml de agua al concentrado. Des-
pués de acidular la solución con ácido clorhídrico 1 N en-
friando con hielo, el producto se extrae dos veces con unos
5 50 ml cada vez de una mezcla de n-butanol y acetato de
etilo 1:1 en volumen. Los extractos combinados se lavan con
una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se seca
sobre sulfato magnésico anhidro y después se destila el di-
solvente a presión reducida. El residuo formado se somete
10 a cromatografía en columna de gel de sílice y se desarrolla
con una mezcla de cloroformo, metanol y ácido fórmico
100:8:1 en volumen. Se combinan las fracciones que contie-
nen el material deseado y se obtienen 24 mg de ácido 7 β -
15 (2-hidroxi-5-metil-4-piridil)tioacetamido-7 α -metoxi-3-(1-
metiltetrazol-5-il)tioetil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

Espectro de resonancia magnética nuclear (δ_6 -DMSO):

20 δ (ppm): 1,96 (3H, ) , 3,39 (3H, $\text{CH}_3\text{O-}$), alrede-

dor de 3,90 (2H, $-\text{SCH}_2\text{CO-}$), 3,93 (3H;

25 $\text{CH}_3\text{-N} <$), 5,09 (1H, ) , 6,20
(1H, ) y 7,11 (1H, ) .

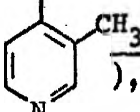
EJEMPLO 21

30 En 2 ml de agua se suspenden 120 mg de 2-hidroxi-4-
mercapto-3-metilpiridina y después se añaden a la suspen-
sión 1,1 ml de una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico

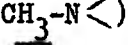
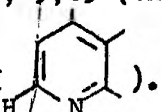
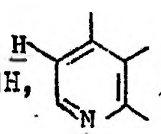
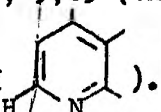
1 para disolver completamente la metilpiridina. Después se
agregan a la solución antes preparada, con agitación y en-
friando con hielo, 300 mg de ácido 7β-bromoacetamido-7α-meto-
xi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-Δ³-cefem-4-carboxílico
5 en 10 ml de metanol y la mezcla se agita durante unos 40 mi-
nutos en las mismas condiciones. Una vez terminada la reac-
ción, la mezcla se concentra a presión reducida para desti-
llar el metanol casi completamente y después se añaden al re-
siduo unos 20 ml de agua. El residuo se acidula después con
10 ácido clorhídrico 1 N mientras se enfría con hielo y se ex-
trae dos veces con unos 50 ml cada vez de una mezcla de
n-butanol y acetato de etilo 1:1 en volumen. Se combinan los
extractos, se lavan con solución acuosa saturada de cloruro
sódico, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se destila
15 el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se so-
mete a cromatografía en columna de gel de sílice utilizando
una mezcla de cloroformo, metanol y ácido fórmico 100:10:1 en
volumen como disolvente desarrollador.

20 Se combinan las fracciones que contienen el material
deseado para dar 200 mg de ácido 7β-(2-hidroxi-3-metil-4-
piridil)tioacetamido-7α-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tio-
metil-Δ³-cefem-4-carboxílico.

Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO):

25 δ(ppm): 1,96 (3H, , 3,38 (3H, CH₃-O-),

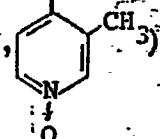
alrededor de 3,87 (2H, -S-CH₂CO-), 3,93 (3H,

30 , 5,09 (1H , 6,25 (1H, ,
7,21 (1H ).

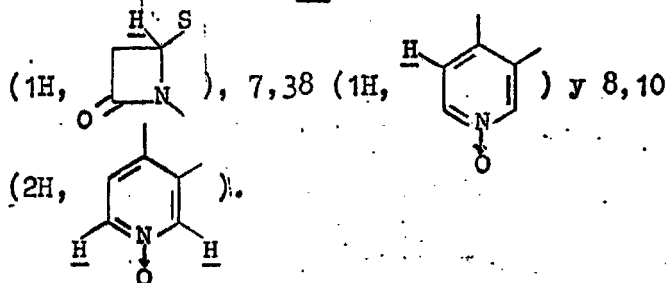
EJEMPLO 22

En el método del Ejemplo 20 se utiliza N-óxido de 4-mercapto-3-metilpiridina en lugar de 2-hidroxi-4-mercapto-5-metilpiridina, y, como agente desarrollador de la columna de cromatografía en gel de sílice, se emplea una mezcla de cloroformo, metanol y ácido fórmico 100:20:1 en volumen, siendo las restantes condiciones de la reacción iguales a las del Ejemplo 20. Así se obtienen 220 mg de 1'-óxido de ácido 7 α -metoxi-7 β -(3'-metil-4'-piridil)tioacetamido-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

Espectro de resonancia magnética nuclear (D_6 -DMSO):

δ (ppm): 2,17 (3H, , 3,37 (3H, CH₃O-), alrede-

dor de 3,94 (5H, CH₃N<, -SCH₂CO-), 5,09

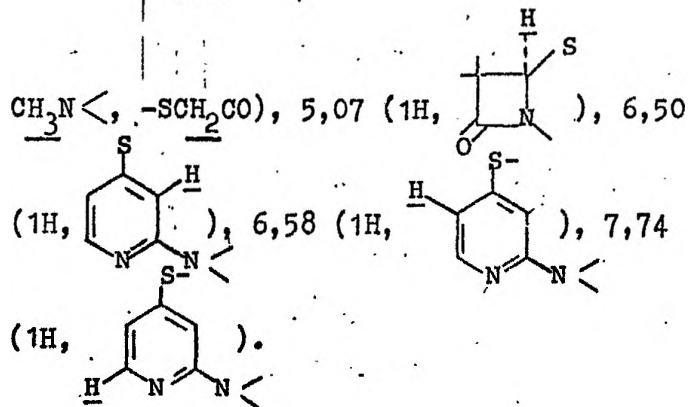


EJEMPLO 23

En 1 ml aproximadamente de agua se disuelven 33 mg de carbonato sódico y a la solución acuosa se agrega una solución de 300 mg de ácido 7 β -bromoacetamido-7 α -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico en unos 6 ml de metanol, agitando y enfriando con hielo. A la mezcla preparada en la etapa anterior se añade después gota a gota con agitación y enfriando con hielo, a lo largo de unos 20 minutos, una solución de 105 mg de sal sódica de 2-amino-4-

1 mercaptopiridina en unos 5 ml de metanol y después la mezcla
 se agita durante 2 minutos aproximadamente para completar
 la reacción. Después la mezcla de reacción se concentra a
 5 presión reducida, se añaden unos 10 ml de agua al residuo.
 para disolver el producto y la materia no disuelta se separa
 por filtración. El filtrado se neutraliza con ácido clorhí-
 drico 1 N mientras se enfría con hielo y el precipitado for-
 mado se recupera por filtración, se lava con agua y después
 con metanol y se seca sobre pentóxido de fósforo a presión
 10 reducida para dar unos 200 mg de ácido 7 β -(2-amino-4-piri-
 dil)tioacetamido-7 α -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-
 Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

Espectro de resonancia magnética nuclear (D₂O + Na₂CO₃):
 δ (ppm): 3,46 (3H, CH₃-O-), alrededor de 3,96 (5H,

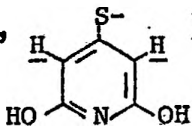


EJEMPLO 24

25 A una mezcla de 40 mg de 2,6-dihidroxi-4-mercaptopiridi-
 na, 50 mg de hidrógeno-carbonato sódico, 5 ml de agua y
 10 ml de metanol se añaden 140 mg de ácido 7 β -bromoacetamido-
 7 α -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carbo-
 xílico, agitando y enfriando con hielo. La mezcla resultante
 se calienta a la temperatura ambiente y se agita durante
 30 2 horas. Después de destilar el metanol, el residuo se aci-

1 dula con 2 ml de ácido clorhídrico 1 N y el producto se ex-
trae con 30 ml de una mezcla de n-butanol y acetato de etilo
1:1 en volumen, se lava tres veces con una solución acuosa
5 saturada de cloruro sódico y se seca sobre sulfato magnésico
anhidro. Después de destilar el disolvente, se obtiene ácido
7β-(2,6-dihidroxi-4-piridil)tioacetamido-7α-metoxi-3-(1-me-
tiletetrazol-5-il)tiometil-Δ³-cefem-4-carboxílico. Este produc-
to crudo se somete a cromatografía en columna de gel de sí-
lice empleando una mezcla de cloroformo, alcohol isopropili-
co y ácido fórmico 90:10:3 en volumen como disolvente desa-
10 rrollador, con lo que se obtienen 50 mg de producto crudo.

Espectro de resonancia magnética nuclear (d₆-DMSO):

δ(ppm): 3,36 (3H, s, -OCH₃), 3,92 (3H, s, >N-CH₃),
5,06 (1H, s, 6-H) y 6,60 (2H, s, ).

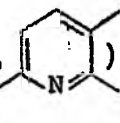
15

EJEMPLO 25

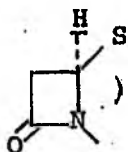
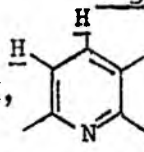
En unos 2 ml de agua se suspenden 120 mg de 3-hidroxi-
2-mercapto-6-metilpiridina y después se añaden a la suspensión
20 1,2 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N para di-
solver la metilpiridina. A la solución se agrega una solu-
ción de 300 mg de ácido 7β-bromoacetamido-7α-metoxi-3-(1-
metiletetrazol-5-il)tiometil-Δ³-cefem-4-carboxílico en unos
10 ml de metanol, agitando y enfriando con hielo seguido de
25 más agitación durante unos 40 minutos con enfriamiento con
hielo para asegurar la reacción. Después de separar casi com-
pletamente el metanol por destilación de la mezcla de reac-
ción a presión reducida, se añaden unos 10 ml de agua al re-
siduo y, después de acidular la mezcla por adición de ácido
30 clorhídrico 1 N enfriando con hielo, se extrae el producto

1 con unos 150 ml de acetato de etilo. El extracto se seca so-
bre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se destila a
presión reducida. Después el residuo formado se somete a
5 cromatografía en columna de gel de sílice y se desarrolla em-
pleando una mezcla de cloroformo, metanol y ácido fórmico
100:7:1 en volumen. Se combinan las fracciones que contienen
el material deseado para dar unos 200 mg de ácido 7β-(3-hi-
droxi-6-metil-2-piridil)tioacetamido-7α-metoxi-3-(1-metil-
tetrazol-5-il)tiometil-Δ³-cefem-4-carboxílico.

10 Espectro de resonancia magnética nuclear (D₆-DMSO):

δ(ppm): 2,33 (3H, ) , 3,34 (3H, CH₃O-), alrede-

15 dor de 3,87 (2H, -S-CH₂CO-), 3,91 (3H, CH₃-N<,

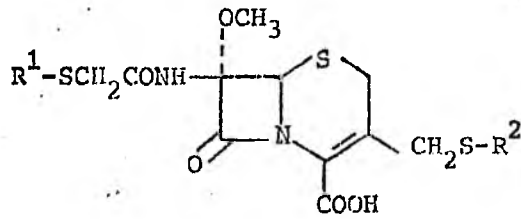
5,08 (1H, ) , 6,82-6,98 (2H, ).

20 En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

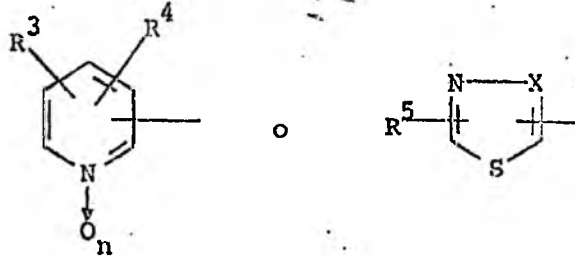
1. Un procedimiento para la producción de derivados
de ácido 7α-metoxi-7β-heterociclo-tioacetamido-3-heteroci-
clo-tiometil-Δ³-cefem-4-carboxílico representados por la
25 fórmula general:

1



5

donde R¹ representa



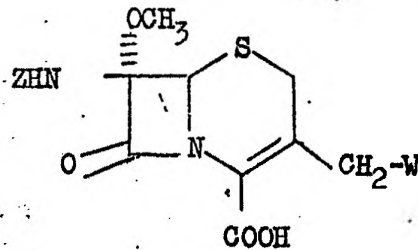
10

(donde R³ y R⁴, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino o un grupo alquilo inferior; n representa 0 ó 1; R⁵ representa un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mercapto, un grupo alquilamino inferior, un grupo alcancilamino inferior, un grupo alcocarbonilamino inferior, un grupo carboxialquiltio inferior o un grupo 3-alquilureido inferior y X representa -CH= o -N-) y R² representa un grupo 5-alquil(inferior)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo o un grupo 1-alquil(inferior)tetrazol-5-ilo y sus sales farmacéuticamente aceptables; cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

15

20

25



donde Z es H, un grupo Y-CH₂-CO- (donde Y representa un átomo de halógeno), o un grupo de fórmula R¹-S-CH₂-CO- (donde R¹ es el definido anteriormente); W es -S- R² (donde R² es el

30

1 definido anteriormente) ó $-OCOCH_3$, con la condición de que cuando Z es R^1-S-CH_2-CO- , W es $-OCOCH_3$, con un compuesto de fórmula general:



5 donde R es R^1 o R^2 definidos anteriormente; cuando R es R^1 , A es un átomo de hidrógeno o R^1-S- (cuando Z es $Y-CH_2CO-$) o $-CH_2COOH$ o un derivado reactivo del grupo carboxi; cuando R es R^2 , A es un átomo de metal alcalino.

10 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde Z es un grupo $Y-CH_2CO-$ (donde Y tiene el mismo significado que en la fórmula general de la reivindicación 1) y B es un átomo de hidrógeno o R^1-S- (donde R^1 tiene el mismo significado que en la fórmula general de la reivindicación 1).

15 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde Z es un átomo de hidrógeno y B es $-CH_2COOH$ o un derivado reactivo del grupo carboxi del mismo.

20 4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde Z es R^1-SCH_2CO- , W es $-O-CO-CH_3$ y A es un átomo de hidrógeno o un átomo de metal alcalino.

25 5. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE ACIDO

7 α -METOXI-7 β -HETEROCICLO-TIOACETAMIDO-3-HETEROCICLO-TIOMETIL

Δ^3 -CEFEM-4-CARBOXILICO.

30

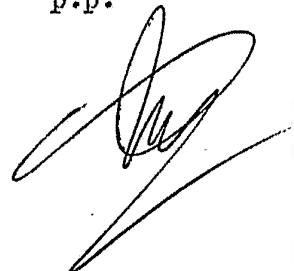
~~30~~

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de cuarenta y seis
páginas mecanografiadas.

Madrid, 27 junio 1.977

BERNARDO UNGRIA

P.P.



5

10

15

20

25

~~30~~