

413501

P.- 54.055

16 AG



Dunn-Hoover
Case 12/13-A Spain

413501

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES

F.C. 12-2-76

entidad norteamericana

C07D//A61K

establecida en 1500 Spring Garden Street, Filadelfia,
Pensilvania, Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR α -AMINO-p-
-HIDROXIFENILACETAMIDOCEFALOSPORINAS"

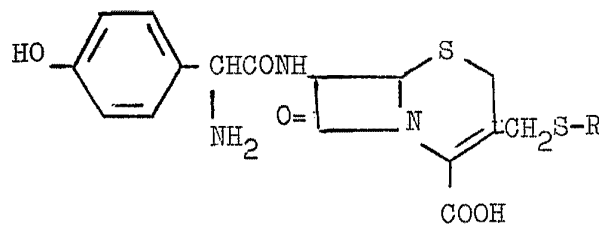
14.8.75

413501

18



Esta invención se refiere a compuestos de ce-
falosporina antibacterianos. En particular, la invención
se refiere a 7-(α -amino-p-hidroxifenilacetamido)-3-he-
terocíclico-tiometilcefalosporinas de la fórmula siguien-
te:



I

en la cual R es 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, ó 1-metil-
-5-tetrazolilo.

Los compuestos de esta invención están abarca-
dos genéricamente por la patente de los EE.UU. 3.641.021
y patentes extranjeras relacionadas con ella. Sin embar-
go, estos compuestos no han sido descritos o publicados
en dichas patentes y son, por consiguiente, nuevos. Ade-
más, poseen una actividad inesperadamente satisfactoria
en comparación con los compuestos análogos no hidroxila-
dos que se describen en dichas patentes y que son los com-
puestos más afines de la técnica anterior. En particular,
los compuestos p-hidroxilados de esta invención exhiben
efectividad a niveles de dosificación inesperadamente bajos,
es decir, que dichos compuestos poseen valores muy bajos

413501¹⁸



de dosis eficaz al 50%.

Los compuestos de esta invención que poseen esta actividad inesperadamente alta son:

5 ácido 7-(α -amino-p-hidroxifenilacetamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (compuesto núm. 59589), y

ácido 7-(α -amino-p-hidroxifenilacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (compuesto núm. 60701).

10 Las ventajas del compuesto 59589 se demuestran en las Tablas A y B siguientes, las cuales muestran las mayores concentraciones máximas en suero y las mayores vidas medias en los ratones, así como las menores dosis eficaces al 50% en estudios de protección de ratones en
15 comparación con el compuesto no hidroxilado de la técnica anterior, ácido 7-(α -aminofenilacetamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (compuesto núm. 44065).

20

6-6-73

-3-

413501 18

TABLA AConcentraciones en suero en ratones

<u>Compuesto</u>	<u>Dosis</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Concentración máxima (µg/ml)</u>	<u>Vida media (minutos)</u>
59589	20 mg/kg	oral	24	62
44065	20 mg/kg	oral	7	37
59589	20 mg/kg	subcutánea	49	36
44065	20 mg/kg	subcutánea	28	20

TABLA BEstudios de protección de ratones

<u>Compuesto</u>	<u>Organismo de ensayo</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Dosis eficaz al 50% (mg/kg)</u>
59589	E. coli 12140	subcutánea	1,4, 2,3
44065	E. coli 12140	subcutánea	4
59589	E. coli 12140	oral	1,2, 2,3
44065	E. coli 12140	oral	11
59589	K. pneumoniae 4200	subcutánea	3,6, 3,5
44065	K. pneumoniae 4200	subcutánea	29,4
59589	K. pneumoniae 4200	oral	3, 2,6
44065	K. pneumoniae 4200	oral	55

Las ventajas del compuesto 60701 se demuestran en las Tablas C y D siguientes, las cuales muestran las mayores

413501

118



concentraciones máximas en suero y las mayores vidas medias en los ratones, así como las menores dosis eficaces al 50% en estudios de protección de ratones en comparación con el compuesto no hidroxilado de la técnica anterior, ácido 5 7-(Δ -aminofenilacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (compuesto núm. 46029).

TABLA C

Concentraciones en suero en ratones

<u>Compuesto</u>	<u>Dosis</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Concentración máxima (μg/ml)</u>	<u>Vida media (minutos)</u>
60701	20 mg/kg	oral	12	78
46029	20 mg/kg	oral	*	*
60701	20 mg/kg	subcutánea	38	50
46029	20 mg/kg	subcutánea	9	12

* Demasiado pequeña para ser significativa.

413501

18



TABLA D

Estudios de protección de ratones

Compuesto	Organismo de ensayo	Vía de administración	Dosis eficaz al 50% (mg/kg)
60701	E. coli 12140	subcutánea	< 0,8
46029	E. coli 12140	subcutánea	< 3, 1,4
60701	E. coli 12140	oral	1,4
46029	E. coli 12140	oral	6, 10
60701	K. pneumoniae 4200	subcutánea	< 0,4, 0,4
46029	K. pneumoniae 4200	subcutánea	8, 11
60701	K. pneumoniae 4200	oral	1,0 1,5
46029	K. pneumoniae 4200	oral	9, 13

Los compuestos de esta invención son también ventajosos comparados con otro compuesto afin, el ácido 7-(α -amino-p-hidroxifenilacetamido)-3-(5-metil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (compuesto 61529), como se muestra en la Tabla E, a continuación.

413501

18 JUN



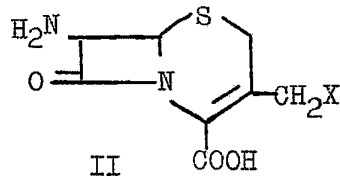
TABLA E

Estudios de protección de ratones

<u>Compuesto</u>	<u>Organismo de ensayo</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Dosis eficaz al 50% (mg/kg)</u>
59589	E. coli 12140	subcutánea	1,4, 2,3
60701	E. coli 12140	subcutánea	< 0,8
61529	E. coli 12140	subcutánea	10,7
59589	E. coli 12140	oral	1,2, 2,3
60701	E. coli 12140	oral	1,4
61529	E. coli 12140	oral	7,5
59589	K. pneumoniae 4200	subcutánea	3,6, 3,5
60701	K. pneumoniae 4200	subcutánea	< 0,4, 0,4
61529	K. pneumoniae 4200	subcutánea	8,6
59589	K. pneumoniae 4200	oral	3, 2,6
60701	K. pneumoniae 4200	oral	1,0, 1,5
61529	K. pneumoniae 4200	oral	16

La invención se refiere también a procedimientos para preparar los compuestos de fórmula I. En particular, la invención se refiere a un procedimiento para preparar dichos compuestos por (1) acilación de un compuesto de amino-cefalosporina de fórmula II

413501



5 en la cual X es S-R, donde R es como se ha definido arriba,
 ó OCOCH_3 , con ácido α -amino-p-hidroxifenilacético o con un
 derivado acilante o activado del mismo, estando los grupos
 OH ó NH_2 adecuadamente protegidos según se precise; (2) cuan-
 do X es OCOCH_3 , haciendo reaccionar el compuesto resultante
 10 con un tioalcohol heterocíclico de la fórmula HS-R, donde
 R es como se ha definido arriba; y (3) eliminación de cual-
 quier posible grupo protector.

Los procedimientos de la invención implican así
 la acilación del grupo 7-amino de una cefalosporina susti-
 tuida adecuadamente en la posición 3 con ácido α -amino-p-
 15 hidroxifenilacético y, cuando el grupo 3-acetoxi no está
 ya sustituido adecuadamente, hacer reaccionar el compuesto
 acilado resultante con un tioalcohol heterocíclico.

Con anterioridad a la reacción de acilación, es
 20 deseable proteger el grupo amino del resto de glicina con
 un grupo protector fácilmente eliminable tal como t-butoxi-
 carbonilo, benciloxicarbonilo, tricloroetoxicarbonilo, o un
 grupo protector similar utilizado corrientemente en la sín-
 tesis de péptidos. Para la acilación, el grupo carboxilo
 25 del agente acilante se puede activar por conversión en el

413501

18



cloruro de ácido o en un anhídrido mixto con, por ejemplo,
un cloruro de ácido o un cloroformiato de alcohol inferior.
El grupo carboxilo se puede activar también por conversión
en los ésteres de 2,4-dinitrofenilo ó N-hidroxisuccinimido-
5 doílo. Si se utiliza un éster del núcleo de la cefalosporina,
por ejemplo, el éster de benzhidrilo, el éster de t-bútilo,
el éster de tricloroetilo, o un éster bencílico, la fenil-
glicina protegida se puede copular directamente con el grupo
7-amino utilizando una carbodiimida tal como diciclohexil-
10 carbodiimida. Alternativamente, la fenilglicina protegida
se puede activar por condensación con el núcleo de cefalos-
porina apropiado haciéndola reaccionar primero con carbonil
diimidazol o su equivalente.

La reacción de desplazamiento de posición 3 se lle-
15 va a cabo preferiblemente a un pH próximo a la neutralidad.
El disolvente es preferiblemente agua o agua-acetona. La
reacción se puede llevar a cabo a temperaturas comprendidas
entre aproximadamente la temperatura ambiente y el punto de
ebullición del disolvente, variando el tiempo de reacción
20 con la temperatura, el disolvente y las sustancias reaccionan-
tes, utilizados en particular. El producto de la reacción
se aísla por acidificación cuidadosa de la mezcla de reacción
y extracción con un disolvente orgánico apropiado. El grupo
25 α -amino existente en el material de partida fenilglicina de-
bería protegerse con un grupo fácilmente eliminable tal como

413501

18 JUL



t-butoxicarbonilo, carbobenciloxi, o tricloroetoxicarbonilo. El desplazamiento en la posición 3 se lleva a cabo después, seguido por la eliminación del grupo protector de la manera convencional.

5 Las materias de partida para uso en el desplazamiento de posición 3 de un ácido cefalosporánico acilado en posición 7, se describen en la bibliografía o pueden obtenerse por métodos conocidos. Las materias de partida para uso en la acilación en posición 7 de un núcleo heterocíclico en posición 3 de tiometilo, son conocidas o se preparan por desplazamiento del grupo 3-acetoxi de una 10 sal de metal alcalino del ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA) con una sal de metal alcalino del tioalcohol heterocíclico en, por ejemplo, acetona acuosa caliente.

15 Se sabe que, debido al carbono asimétrico en posición α del grupo 7-acetamido, existirán isómeros ópticos. El isómero D es el isómero preferido; sin embargo, el isómero L y la mezcla racémica están comprendidos también dentro del alcance de esta invención.

20 Los compuestos se formulan en forma de recetas inyectables o administrables por vía oral de la misma manera que otros antibióticos de cefalosporina. Se administran por inyección u oralmente para prevenir y tratar 25 infecciones bacterianas en dosis que pueden variar con la naturaleza y severidad de la infección y con la edad,

413501 18 III



5 peso, y condición del paciente. Los niveles de dosificación efectivos descritos en esta memoria, en conjunción con la experiencia poseída por los expertos en la técnica en la utilización de otras cefalosporinas, harán posible la determinación de las dosis adecuadas.

10 Debido a la presencia tanto de un grupo amino como de un grupo de ácido carboxílico en los compuestos de cefalosporina de esta invención, es posible, por métodos normalizados, preparar tanto sales ácidas como sales básicas de ácidos y bases no tóxicos y farmacéuticamente aceptables, así como las formas de ion con carga positiva y negativa de los compuestos. Por ejemplo, se prepara una sal de sodio tratando una solución de la cefalosporina en la forma ácida en alcohol isopropílico con una solución de un ligero exceso de 2-etilhexanoato de sodio en alcohol isopropílico. Las sales, cuando se obtienen, se convierten fácilmente en iones con carga positiva y negativa por métodos conocidos. Las sales de los compuestos que contienen solamente una función ácida se preparan también utilizando bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables. Debe entenderse que todas estas sales se incluyen dentro del alcance de esta invención.

20 Los ejemplos que siguen tienen por objeto ilustrar dichos procedimientos y compuestos de la invención, pero no deben interpretarse como limitantes del alcance

25

413501



de la misma.

EJEMPLO 1

5 Acido 7-(D- α -amino-p-hidroxifenilacetamido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

Una mezcla íntima de D-p-hidroxifenilglicina (3,34 g, 0,02 moles) y MgO (1,61 g, 0,04 moles) se suspendió en dioxano acuoso al 50% con agitación y se añadió t-butoxicarbonil-azida (5,72 g. 0,04 moles) junto con disolvente adicional (10 ml). La mezcla de reacción se calentó con agitación a 50° durante 18 horas y se vertió luego en agua fría (250 ml). La solución resultante se filtró, se decoloró y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se cubrió con acetato de etilo reciente, se enfrió a 5°, y se ajustó a pH 2,9 con H₃PO₄ al 40%. La capa acuosa se separó y se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reunieron, se secaron y se evaporaron para dar la N-t-butoxicarbonil-p-hidroxifenilglicina.

20 El producto anterior (0,53 g. 2 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano seco (10 ml) y se añadió trietilamina (0,28 ml, 2 milimoles). La solución se enfrió a -40° y se añadió, gota a gota, una solución de cloruro de tricloroacetilo (0,36 g. 2 milimoles) en tetrahidrofurano (2,5 ml), con agitación. Al cabo de 20 minutos, se



413501

5 agregó una solución fría (-43°) de ácido 7-amino-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (0,69 g. 2 milimoles) y trietilamina (0,56 ml, 4 milimoles) en cloruro de metileno (30 ml). Se agitó la mezcla de reacción a una temperatura comprendida entre -44° y -30° durante 45 minutos, y luego se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Se filtró la solución, y se evaporó el filtrado para dar un aceite que se disolvió en solución al 2% de NaHCO₃ y se lavó con éter. La solución acuosa se cubrió con acetato de etilo, se enfrió a 5°, y se acidificó a pH 3 con H₃PO₄ al 40%. Se separaron las capas y se extrajeron de nuevo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron y se evaporaron para dar el producto protegido con t-butoxicarbonilo.

15 El producto anterior se trató durante 4 minutos con ácido acético glacial que se saturó con HCl gaseoso y se diluyó después con éter. La sal sólida de clorhidrato del compuesto del título se separó por filtración, se lavó con éter y se secó. El producto de ion con carga positiva y negativa se obtuvo a partir de la sal por métodos clásicos.

EJEMPLO 2

25 Acido 7-(α -amino-p-hidroxifenilacetamido)-3-(1-metil-tiazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

413501



A una solución agitada de N-t-butoxicarbonil-p-hidroxifenilglicina (10,75 g. 0,0375 moles) en tetrahydrofurano seco (150 ml) se añadió trietilamina (5,2 ml, 0,0375 moles). La mezcla se enfrió a -10° y se añadió luego cloroformiato de isobutilo (4,92 ml, 0,0375 moles), gota a gota, a lo largo de un período de 10 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a -10° durante 70 minutos y se añadió después una solución fría de 7-ACA (10,1 g. 0,0375 moles) en tetrahydrofurano acuoso al 50% (140 ml) y trietilamina (6,75 g, 0,0487 moles), a lo largo de un período de 15 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a una temperatura comprendida entre -5 y 0° durante una hora, y a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporaron los disolventes orgánicos, y se añadió agua (150 ml) al residuo acuoso. Se extrajo la solución con acetato de etilo, y la fase acuosa se separó, se cubrió con acetato de etilo fresco, se acidificó a pH 2,8, y se filtró. Se separaron las fases, y la solución ácida se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Los extractos de la solución acuosa acidificada se reunieron, se secaron, y se evaporaron para dar el derivado de N-t-butoxicarbonilo del ácido 7-(α -amino-p-hidroxifenilacetamido)-cefalosporánico.

Una mezcla del producto anterior (3,0 g. 0,00493 moles) en tampón de fosfato de pH 6,4 (30 ml) se trata con NaHCO_3 (1,085 g. 0,01233 moles) y luego con 1-metil-5-

18
413501



5 mercaptotetrazol (0,858 g. 0,0074 moles). La solución se calienta a 70° y se agita a 70 ± 3° durante 2,75 horas. La solución se enfría, se filtra, y se acidifica a pH 2,5, produciendo un residuo. Se decantan los disolventes, y se lava el residuo con agua. El producto se disuelve en acetato de etilo, se lava con agua, se seca, y se evapora para dar el producto protegido en la posición N, el cual se precipita de nuevo a partir de acetona-cloroformo.

10 El producto protegido se agita a una temperatura comprendida entre 0 y 5° con una solución 9:1 de ácido trifluoroacético:anisol durante 70 minutos. Se evaporan los disolventes, y el residuo se vierte, con agitación rápida, en éter (350 ml). Se recoge el sólido, se disuelve en agua, y se agita con resina básica de intercambio de ion (Amberlite IR-45, una resina aniónica de poliestireno-amina) hasta que el pH permanece constante. Se separa la resina por filtración, y se liofiliza la solución acuosa para dar el producto.

15

20

EJEMPLO 3

25 Cuando se hace reaccionar el ácido α -amino-p-hidroxifenilacético con ácido 7-amino-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1, se obtiene el ácido 7-(α -ami-



413501

no-p-hidroxifenilacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO 4

5 Acido 7-(D-~~α~~ -amino-p-hidroxifenilacetamido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

10 Se prepara el ácido 7-amino-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico añadiendo 5-mercapto-2-metil-1,3,4-tiadiazol a una solución de 7-ACA y NaHCO₃ en acetona acuosa. Se calienta a reflujo la mezcla durante unas cuantas horas. La solución se enfría y se acidifica, y se recoge el sólido resultante.

15 A una solución enfriada (-20°C) de 2,67 g (0,01 mol) de D-(-)-N-(t-butoxicarbonil)-p-hidroxicefaloglicina en 40 ml de tetrahidrofurano seco (THF) se añadió 1 ml de trietilamina seca y 2 gotas de N-metilmorfolina, seguido por 1,5 ml de cloroformiato de isobutilo. La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 40 minutos. Se añadió luego, gota a gota, una solución de 3,44 g (0,01 mol) del núcleo anterior de 7-ACA tiadiazol en 35 ml de THF y 35 ml de H₂O que contenía 1,5 ml de trietilamina (para disolver el núcleo) a la preparación de anhídrido mixto arriba indicada, mantenida a -10°. La solución resultante (pH aproximadamente igual a 7) se agitó a 0°C durante 25 1/2 hora y a la temperatura ambiente durante otras 3 horas.

413501



Se eliminó el THF a vacío, y se disolvió el residuo en agua, extrayéndose con acetato de etilo (que se desechó). La fase acuosa se enfrió, se cubrió con acetato de etilo, y se ajustó el pH a 1,5 con HCl 3N. El sólido precipitado
5 (núcleo sin reaccionar) se separó por filtración (0,6 g). Después de la separación, la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a vacío. El residuo se trituró con éter y se recogieron y secaron 3,3 g (55%) de un sólido de color crema.

10 Se trataron 2,9 g (0,0049 moles) del derivado anterior de N-t-butoxicarbonilo del producto con 10 ml de ácido trifluoroacético enfriado con hielo, y la solución se agitó a la temperatura ambiente durante 40 minutos. La concentración a vacío (a temperatura inferior a
15 20°C) y la trituración con éter, dieron un rendimiento cuantitativo de la sal del ácido trifluoroacético, de color blanco.

Se disolvió la sal en 180 ml de agua, y se separó una pequeña cantidad de material insoluble. Se trató
20 el filtrado con resina IR-45 prelavada, a pH 4. Se separó la resina, y se liofilizó el filtrado, dando 1,3 g (54%) de producto iónico con carga positiva y negativa.

Calculado para $C_{19}H_{19}N_5O_5S_3$: C, 43,09.-Encontrado: 43,27
2 H_2O H, 4,37 Encontrado: 3,87
25 N, 13,22 Encontrado: 12,84

413501



EJEMPLO 5

Acido 7-(α -amino-p-hidroxifenilacetamido)-3-(1-metilte-
trazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

5 A una solución de 2,67 g (0,01 mol) de D-(-)
-N-(t-butoxicarbonil)-p-hidroxicefaloglicina y 3,84 g
(0,01 mol) de éster t-butílico del núcleo de 7-ACA tetra-
zol en 60 ml de THF seco se añadieron 2,06 g (0,01 mol)
de N,N'-diciclohexilcarbodiimida. Se agitó la solución
a la temperatura ambiente durante 1 hora y media. Se sepa-
10 ró la urea por filtración, y se vertió lentamente el fil-
trado claro sobre éter de petróleo. El sólido de color
amarillo precipitado pesó 5,3 g (84%) después de secado.
El derivado de éster t-butílico de N-t-butoxicarbonilo
del producto del título se purificó por cromatografía en
15 columna sobre gel de sílice, dando 3,3 g (64%).

150 mg (0,00023 moles) del éster de t-butilo
purificado se agitaron a la temperatura ambiente durante
35 minutos con 2,5 ml de ácido acético glacial saturado
con HCl gaseoso. La mezcla de reacción se vertió sobre un
20 exceso de éter y se recogieron 330 mg de la sal de HCl.
Se disolvió ésta en H₂O, se separó por filtración el mate-
rial insoluble, y se trató el filtrado con resina IR-45
prelavada a pH 4. Se separó la resina, y se liofilizó el
filtrado. Se obtuvo un rendimiento de 58% de un sólido de
25 color blanco esponjoso.

413501



Calculado para $C_{18}H_{19}N_7O_5S_3 \cdot H_2O$: C, 43,63; H,4,07; N,19,79
Encontrado: C, 43,71; H,4,26; N,19,43

EJEMPLO 6

5 El compuesto descrito en el ejemplo 1 se preparará también haciendo reaccionar 5-mercapto-2-metil-1,3,4-tiadiazol con ácido 7-(α -amino-p-hidroxifenilacetanido) cefalosporánico de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2.

10

EJEMPLO 7

Se prepara una composición farmacéutica inyectable disolviendo 500 mg de la sal de sodio del compuesto de los ejemplos 1 ó 2 en 2 ml de agua estéril o solución salina normal.

15

EJEMPLO 8

Se prepara una cápsula antibacteriana mezclando 500 mg de una cefalosporina de los ejemplos 1 ó 2, 250 mg de lactosa, y 75 mg de estearato de magnesio.

20

Esta solicitud que corresponde a las presentadas en Estados Unidos de América el 14 de Junio de 1972, bajo el nº 262.903 (parcial) y el 15 de Septiembre de 1972 con el nº 289.499 (parcial), se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

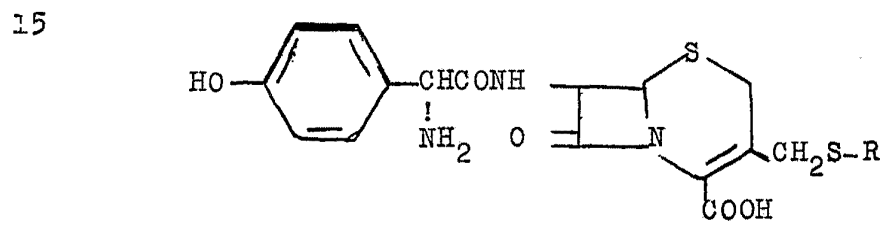
16 ABO 1978

413501

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 siguien-
tes:

10 1ª.- Un procedimiento para preparar
α-amino-p-hidroxifenilacetamidocefalosporinas de la
fórmula



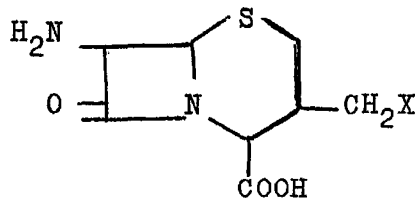
20 en la que R es 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo ó
1-metil-5-tetrazolilo, que comprende: (1) acilar
un compuesto de aminocefalosporina de la fórmula

25

16 ADO



413501



5

en la que X es S-R, donde R es como se ha definido
 arriba, ó OCOCH₃, con ácido ~~α~~-amino-p-hidroxifenil
 acético o con un derivado acilante o activado del
 mismo, estando los grupos OH ó NH₂ adecuadamente
 protegidos según se precise; (2) cuando X es OCOCH₃,
 hacer reaccionar el compuesto resultante con un tio
 alcohol heterocíclico de la fórmula HS-R, donde R
 es como se ha definido arriba, y (3) separar cualquier
 posible grupo protector.

15

2^a.- Un procedimiento de acuerdo
 con la reivindicación 1^a, en el que se prepara el
 ácido 7-~~α~~-amino-p-hidroxifenilacetamido)-3-(5-metil-
 -1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
 que comprende acilar el ácido 7-amino-3-(5-metil-
 -1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico
 con un derivado acilante del derivado de N-t-butoxi-
 carbonilo de la p-hidroxifenilglicina, y eliminar des
 pués el grupo protector con ácido.

20

25

3^a.- Un procedimiento de acuerdo con

413501

16



la reivindicación 1ª, en el que se prepara el ácido
7-(α -amino-p-hidroxifenilacetamido)-3-(5-metil-1,3,4-
-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, que
comprende hacer reaccionar el derivado de N-t-butoxi
5 carbonilo del ácido 7-(α -amino-p-hidroxifenilacetamido)
cefalosporánico con 5-metil-2-mercapto-1,3,4-tiadiazol
y eliminar después del grupo protector con ácido.

4ª.- Un procedimiento de acuerdo con
la reivindicación 1ª, en el que prepara el ácido
10 7-(α -amino-p-hidroxifenilacetamido)-3-(1-metiltetra
zol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, que compren
de hacer reaccionar el derivado de N-t-butoxicarbonilo
del ácido 7-(α -amino-p-hidroxifenilacetamido)cefalospo
ránico con 1-metil-5-mercaptotetrazol y eliminar des
15 pués el grupo protector con ácido.

5ª.- Un procedimiento de acuerdo con
la reivindicación 1ª, en el que se prepara el ácido
7-(α -amino-p-hidroxifenilacetamido)-3-(1-metiltetrazol-
-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, que comprende
20 acilar el ácido 7-amino-3-(1-metiltetrazol-5-iltiome
til)-3-cefem-4-carboxílico con un derivado acilante
del derivado de N-t-butoxicarbonilo de la p-hidrox
fenilglicina, y eliminar después el grupo protector
con ácido.

6ª.- Un procedimiento para preparar

25

413501



α -amino-p-hidroxifenilacetamidocefalosporinas.

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

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

Madrid,

10

P.A.

16 AGO. 1975

Alberto de Eizaguru
Por Poder.

15

14.8.75

JGM/.

- 23 -