

415874



P.- 54.606

DUNN-HOOVER

12-13-15 SPAIN

MEMORIA DESCRIPTIVA

Pat. Cl. C07D

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de SMITH KLINE AND FRENCH LABORATORIES

entidad norteamericana

establecida en 1500 Spring Garden Street, Filadelfia,
Pensilvania, 19101, Estados Unidos de Amé-
rica.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR CEFALOSPORINAS"

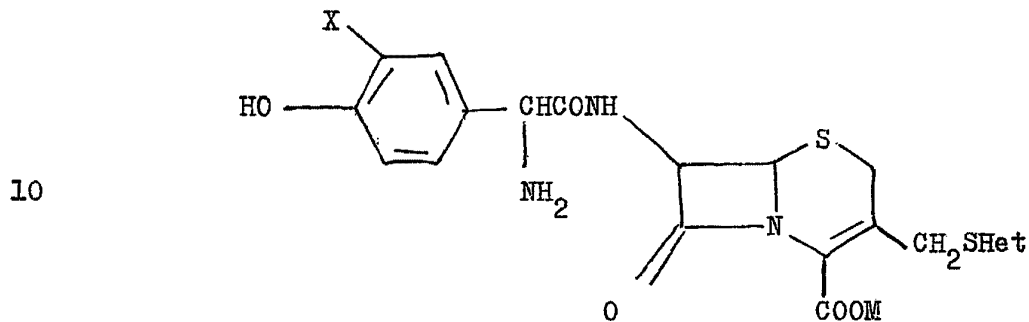
(Clase Internacional C07d)

415874



Esta invención se refiere a compuestos químicos conocidos como cefalosporinas, compuestos que poseen actividad antibacteriana.

Los compuestos de esta invención están representados por la fórmula estructural siguiente:



en la cual:

M es hidrógeno o un catión de metal alcalino o de amonio;

X es flúor, cloro o bromo; y

Het es un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros que contiene carbono y de uno a cuatro átomos seleccionados del grupo constituido por N, O y S, no sustituidos o sustituidos con uno o dos grupos seleccionados de entre alcoholo inferior, alcoxi inferior o alcoxialcoholo, teniendo cada alcoxi o alcoholo de uno a cuatro átomos de carbono, trifluorometilo, hidroxilo, hidroximetilo, halógeno, y

20

25

6.8.73
C.M.H.



415874

SR, siendo R hidrógeno o alcoholo inferior de uno a cuatro átomos de carbono.

5 Compuestos preferidos son aquéllos en los que Het es 1,2,3-triazolilo 1,2,4-triazolilo, 1,2,3,4-tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo ó 1,2,4-tiadiazolilo no sustituidos o sustituidos. Son también preferidos aquellos compuestos en los que X es flúor ó cloro.

10 Se reconoce también que, cuando el sustituyente localizado en el grupo heterocíclico es hidroxí o mercapto, es posible que el sustituyente exista en otra forma tautómera, por ejemplo, la forma oxo o la forma tiono. El compuesto puede existir exclusivamente en forma de uno de los dos tautómeros o bien puede encontrarse en equilibrio entre los
15 dos; sin embargo, todos ellos están incluidos dentro del alcance de esta invención.

 Los derivados de cefalosporina sustituidos en la posición 7 con una cadena lateral de fenilglicilacetamido están bien documentados en la técnica anterior. Ejemplos de
20 disustitución hidroxí-cloro en el resto de fenilo se encuentran en las Patentes de los EE.UU. 3.634.418, 3.579.514, y 3.489.751. Ninguna de las referencias antes citadas describe un compuesto hidroxí-fluorado o ningún compuesto hidroxí-halogenado que posea un grupo heterocíclico-tiométilo en
25 la posición 3 del núcleo del cefem.

415874



En la Patente de Bélgica 774.029 y en la Patente de los Países Bajos 71,66054, se describen α -aminoácidos aromáticos sustituidos de diversos modos, entre los que se incluyen α -aminoácidos aromáticos hidroxí-clorados. Sin embargo, no se describen las 4-hidroxí-2- ó 3-fluorofenilglicinas.

Los compuestos de esta invención se preparan por acilación del núcleo apropiado de 7-amino-3-heterociclotiometil-cefalosporina con una fenilglicina adecuadamente sustituida. Antes de la acilación, es deseable proteger el grupo amino del resto de glicina con un grupo protector fácilmente separable tal como t-butoxicarbonilo, benciloxycarbonilo, tricloroetoxycarbonilo, o un grupo protector similar, de los utilizados corrientemente en la síntesis de péptidos. El grupo carboxilo se puede activar para la acilación por conversión en el cloruro de ácido o en un anhídrido mixto con, por ejemplo, un cloroformiato de alcohol inferior. Puede activarse también por conversión en los ésteres de 2,4-dinitrofenilo o de N-hidroxisuccinimidilo. Si se utiliza un éster del grupo carboxilo en el núcleo de la cefalosporina como sustrato de acilación, p.ej., un éster de benzhidrido, de t-butilo, de tricloroetilo o de bencilo, la fenilglicina protegida en el grupo amino se puede copular directamente en el grupo amino de la posición 7 utilizando una carbodiimida tal como dicitclohexilcarbodiimida. Alternati-

415874



vamente, la fenilglicina protegida se puede activar para la condensación haciéndola reaccionar primeramente con carbonil-diimidazol o su equivalente.

5 A continuación de la acilación, los grupos protectores se pueden separar con un ácido tal como el ácido trifluoroacético. La sal resultante se convierte en el producto iónico híbrido por medio de una resina básica de intercambio iónico tal como resina de intercambio iónico de poliestireno-amina (Amberlite IR-45), o en su lugar, por basificación de una solución acuosa de la sal.

10 Los compuestos se preparan también por desplazamiento de una 3-acetoximetil-cefalosporina acilada en la posición 7 con un mercaptoheterociclo en un medio acuoso ligeramente básico.

15 Los materiales de partida de fenilglicilo sustituidos se preparan a partir de halofenoles por métodos conocidos (Patente de Bélgica 774.029). Los núcleos de 7-amino-3-heterociclotiometil-cefalosporina se preparan por métodos descritos en la técnica anterior a partir del ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA) y del compuesto apropiado de mercaptano heterocíclico.

20 Los compuestos descritos en esta invención poseen actividad antibacteriana tanto contra organismos Gram-positivos como contra organismos Gram-negativos. Las concentraciones inhibitoras mínimas (CIM) están comprendidas entre

415874



1,6 y 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en ensayos in vitro. Estos resultados se muestran más adelante para el ácido 7-[DL- α -amino- α -(3-fluoro-4-hidroxifenil)acetamido]-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (I), el ácido 7-[DL- α -amino- α -(3-fluoro-4-hidroxifenil)-acetamido]-3-(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (II), el ácido 7-[DL- α -amino- α -(3-fluoro-4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1,2,3-triazol-4-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (III), y el ácido 7-[DL- α -amino- α -(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (IV). En la Tabla 2 se dan datos de protección in vivo de ratones.

Estos compuestos se formulan y se administran por vía oral y por inyección de la misma manera que otras cefalosporinas. La dosificación depende de la edad y peso del paciente y de la infección de que se trate, y puede ser determinada por los expertos en la técnica sobre la base de los datos descritos en esta memoria y la experiencia con cefalosporinas conocidas.

20

415874



TABLA I

CIM (/g/ml) in vitro

Bacterias	I	II	III	IV
S. aureus HH 127	6	6	3,1	6
5 S. aureus SK 23390	6	6	3,1	6
S. Villaluz	50	50	50	25
Strep. faecalis HH 34358	50	100	50	50
E.coli SK 12140	25	6	6,3	6
10 E.coli HH 33779	25	6	25	12
Kleb. pneumo. SK 4200	13	3	3,1	3
Kleb. pneumo. SK 1200	25	6	3,1	6
15 Sal. paratyphi ATCC 12176	6	1,6	6,3	3
Shig. paradys HH 117	13	3	3,1	1,6
20 Entero. aerogenes ATCC 13048	25	13	25	12

6.8.73
C.M.H.

415874



TABLA II

Dosis Eficaz al 50% (mg/kg)

Compuesto	E. coli 12140		Kleb. pneumo.4200	
	subcutánea	oral	subcutánea	oral
5 II	< 0,78	3,5	0,78	3,1
III	1,8	1,6	< 3	< 12
IV	< 3, 1,7	6,2,5,5	3,5,3,5	< 12,5,6,2

Se comprenderá que, debido al átomo asimétrico de carbono en la posición α del grupo acetamido de la posición 7, existirán isómeros ópticos. Se obtienen productos racémicos o resueltos dependiendo de que se utilice una cadena lateral de fenilglicina racémica o resuelta. Los ácidos de cadena lateral resuelta se obtienen fácilmente a partir de los compuestos racémicos por resolución de acuerdo con métodos bien conocidos que incluyen cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido o una base ópticamente activos. Tanto los productos resueltos como los productos racémicos obtenidos a partir de estos ácidos de cadena lateral estén dentro del alcance de esta invención.

Debido a la presencia de un grupo amino y un grupo de ácido carboxílico en los compuestos de cefalosporina de esta invención, es posible, por métodos típicos preparar tanto sales ácidas como sales básicas de ácidos y bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables así como las formas de ion híbrido de los compuestos. Las sales, cuando se obtienen,

415874



se convierten con facilidad en los iones híbridos por métodos conocidos. Debe entenderse que estas sales están incluidas dentro del alcance de esta invención.

5 Los ejemplos que siguen ilustran la invención, pero no deben interpretarse como limitantes del alcance de la misma. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados, a no ser que se indique otra cosa.

EJEMPLO 1

10 Acido 7-amino-3-(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-iltiometil)-3-
-cefem-4-carboxílico

A una suspensión de 27,2 g (0,1 mol) de 7-ACA en 200 ml de agua y 100 ml de acetona se añadió una solución de 18,9 g de bicarbonato de sodio en 200 ml de agua. La solución resultante se calentó moderadamente en un baño de vapor de agua, y se añadió una solución de 14,5 g (0,125 moles) de 1-metil-5-mercapto-1,2,3,4-tetrazol en 200 ml de acetona. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3,5 horas mientras que se mantenía el pH entre 7,4 y 8,0 por adición de solución de bicarbonato de sodio al 5%. La acidificación de la mezcla de reacción enfriada hasta pH de 3,5 con ácido clorhídrico 6 N dió como resultado la precipitación del ácido 7-amino-3-(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, que se recogió, se lavó (H₂O) y se secó al aire (16 g; 49%).

25

415874



EJEMPLO 2

Cuando se emplea el compuesto apropiado de mercap-
tano heterocíclico en sustitución del 1-metil-5-mercapto-
-1,2,3,4-tetrazol en el procedimiento del Ejemplo 1, se ob-
tiene el ácido 7-amino-3-heterociclicotiometil-3-cefem-4-car-
boxílico correspondiente de la lista que se da a continua-
ción:

5

ácido 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio-
metil)-3-cefem-4-carboxílico;

10

ácido 7-amino-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-
cefem-4-carboxílico;

ácido 7-amino-3-(5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiome-
til)-3-cefem-4-carboxílico;

15

ácido 7-amino-3-(5-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol-
-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico;

ácido 7-amino-3-(5-n-butyl-1,3,4-tiadiazol-2-il-
tiolmetil)-3-cefem-4-carboxílico;

ácido 7-amino-3-(1,2,4-tiadiazol-5-iltiometil)-3-
-cefem-4-carboxílico;

20

ácido 7-amino-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-iltio-
metil)-3-cefem-4-carboxílico;

ácido 7-amino-3-(3-etil-1,2,4-tiadiazol-5-iltio-
metil)-3-cefem-4-carboxílico;

25

ácido 7-amino-3-(tiazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-
-carboxílico;

415874



ácido 7-amino-3-(2-metiltiazol-5-iltiometil)-3-
-cefem-4-carboxílico;

ácido 7-amino-3-(4-metiltiazol-5-iltiometil)-3-
-cefem-4-carboxílico;

5 ácido 7-amino-3-(2,4-dimetiltiazol-5-iltiometil)-
-3-cefem-4-carboxílico;

ácido 7-amino-3-(1,3,4-oxadiazol-2-iltiometil)-3-
-cefem-4-carboxílico;

10 ácido 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-iltio-
metil)-3-cefem-4-carboxílico;

ácido 7-amino-3-(oxazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-
-carboxílico;

ácido 7-amino-3-(2-metiloxazol-5-iltiometil)-3-ce-
fem-4-carboxílico;

15 ácido 7-amino-3-(4-metiloxazol-5-iltiometil)-3-
-cefem-4-carboxílico;

ácido 7-amino-3-(2,4-dimetiloxazol-5-iltiometil)-
-3-cefem-4-carboxílico;

20 ácido 7-amino-3-(1,2,3,4-tetrazol-5-iltiometil)-3-
-cefem-4-carboxílico;

ácido 7-amino-3-(1-etil-1,2,3,4-tetrazol-5-iltiome-
til)-3-cefem-4-carboxílico;

ácido 7-amino-3-(1-metoximetil-1,2,3,4-tetrazol-
-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico;

25 ácido 7-amino-3-(5-hidroximetil-1,2,3,4-oxadiazol-

415874



- 2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico;
 ácido 7-amino-3-(1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-
-cefem-4-carboxílico;
 ácido 7-amino-3-(4-metil-1,2,4-triazol-3-iltiome-
5 til)-3-cefem-4-carboxílico;
 ácido 7-amino-3-(5-metil-1,2,4-triazol-3-iltiome-
til)-3-cefem-4-carboxílico;
 ácido 7-amino-3-(1-metil-1,2,4-triazol-5-iltiome-
til)-3-cefem-4-carboxílico;
10 ácido 7-amino-3-(1-metil-1,2,4-triazol-3-iltiome-
til)-3-cefem-4-carboxílico;
 ácido 7-amino-3-(1,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-iltio
metil)-3-cefem-4-carboxílico;
 ácido 7-amino-3-(1,3-dimetil-1,2,4-triazol-5-iltio
15 metil)-3-cefem-4-carboxílico;
 ácido 7-amino-3-(4,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-il-
tiometil)-3-cefem-4-carboxílico;
 ácido 7-amino-3-(5-mercaptop-1,2,4-triazol-3-iltio
metil)-3-cefem-4-carboxílico;
20 ácido 7-amino-3-(5-metiltio-1,2,4-triazol-3-iltio
metil)-3-cefem-4-carboxílico;
 ácido 7-amino-3-(5-metoximetil-1,2,4-triazol-3-
-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico;
 ácido 7-amino-3-(5-hidroxi-1,2,4-triazol-3-iltio-
25 metil)-3-cefem-4-carboxílico;

6.8.73
C.M.H.

415874



ácido 7-amino-3-(4-metil-5-trifluorometil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico;

ácido 7-amino-3-(4-alil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico;

5 ácido 7-amino-3-(5-hidroxi-4-metil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico;

ácido 7-amino-3-(4-etil-5-hidroxi-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico;

10 ácido 7-amino-3-(1-metil-1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico;

ácido 7-amino-3-(4-metil-1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico;

ácido 7-amino-3-(1,2,3-triazol-4-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico;

15 ácido 7-amino-3-(5-mercapto-1,2,3-triazol-4-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico;

ácido 7-amino-3-(5-metiltio-1,2,3-triazol-4-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico;

20 ácido 7-amino-3-(5-metoximetil-1,2,3-triazol-4-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico;

ácido 7-amino-3-(5-hidroxi-1,2,3-triazol-4-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico;

ácido 7-amino-3-(4-piridiltiometil)-3-cefem-4-carboxílico;

25 ácido 7-amino-3-(3-piridiltiometil)-3-cefem-4-car



boxílico;

ácido 7-amino-3-(4-pirimidiltiometil)-3-cefem-4-
-carboxílico;

5 ácido 7-amino-3-(2-piraziniltiometil)-3-cefem-4-
-carboxílico.

EJEMPLO 3

N-t-Butoxicarbonil-3-fluoro-4-hidroxifenilglicina

10 A una suspensión de 16,7 g (0,09 moles) de 3-fluoro-4-hidroxifenilglicina y 7,2 g (0,18 moles) de óxido de magnesio en 200 ml de agua mantenida a 40-50°, se añadieron, en un intervalo de 15 minutos, 11,5 g (0,09 moles) de t-butoxicarbonil azida. La mezcla de reacción se agitó a 40-50° durante 12 horas, después de lo cual se vertió en 1,5 l. de agua y la solución se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa restante se acidificó a pH 2 con ácido fosfórico al 40% y se extrajo tres veces más con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron (H₂O), se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar 19g (74%) de N-t-butoxicarbonil-3-fluoro-4-hidroxifenilglicina.

20

EJEMPLO 4

N-t-Butoxicarbonil-3-cloro-4-hidroxifenilglicina

25 Cuando se emplea 3-cloro-4-hidroxifenilglicina en sustitución de la 3-fluoro-4-hidroxifenilglicina en el procedimiento del Ejemplo 3, se obtiene el compuesto del epígrafe.

415874



EJEMPLO 5

N-t-Butoxicarbonil-3-bromo-4-hidroxifenilglicina

5 Cuando se emplea 3-bromo-4-hidroxifenilglicina en el procedimiento del Ejemplo 3 en sustitución de la 3-fluoro-4-hidroxifenilglicina, se obtiene el compuesto del epígrafe.

EJEMPLO 6

Acido 7-[DL- α -amino- α -(3-fluoro-4-hidroxifenil)acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

10 A una solución enfriada (a 0°) de 3,29 g (0,010 moles) de N-t-butoxicarbonil-3-fluoro-4-hidroxifenilglicina en 60 ml de tetrahidrofurano anhidro contenida en un matraz de 250 ml de tres bocas provisto de un termómetro y un tubo
15 desecador, se añadieron 1,52 ml (0,011 moles) de trietilamina. La mezcla de reacción se enfrió luego a -15° y se añadieron 1,32 ml (0,010 moles) de cloroformiato de isobutilo, con agitación enérgica, durante un período de tiempo de 10 minutos. Se continuó la agitación durante 20 minutos a -10°,
20 después de lo cual se añadió, a lo largo de un período de 30 minutos, una solución fría de 3,44 g (0,010 moles) de ácido 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico en 50 ml de tetrahidrofurano acuoso al 50% que contenía 1,52 ml (0,011 moles) de trietilamina. La
25 mezcla de reacción se calentó a 5° y se agitó durante 1 ho-

415874



ra, después de lo cual se agitó a 25° durante 1,5 horas más.
 La evaporación del disolvente produjo un residuo de color
 amarillo que se disolvió en 100 ml de agua y 100 ml de ace-
 5 tato de etilo. Se añadió trietilamina hasta pH 7,4, después
 de lo cual se separaron las capas y se lavó la fase acuosa
 con acetato de etilo. Se enfrió la porción acuosa, se aña-
 dieron 150 ml de acetato de etilo, y se acidificó la mezcla
 (pH 3,4) con HCl 3 N. Se separaron las capas y se extrajo
 10 de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo. Los extractos
 combinados se lavaron (H₂O), se secaron (MgSO₄) y se concen-
 traron para dar el compuesto del epígrafe en forma de una
 espuma. El producto bruto se purificó por cromatografía so-
 bre gel de sílice con CHCl₃-isopropanol-HCO₂H (90:10:3). El
 desbloqueo se llevó a cabo agitando el ácido con 5 ml de áci-
 15 do trifluoroacético y 2,5 ml de anisol a 25° durante 30 mi-
 nutos. La concentración y la trituración del residuo con éter
 dieron la sal en forma de un sólido amarillo.

$$C_{18}H_{18}FN_5O_5S_3 \cdot CF_3COOH \cdot 1/4 H_2O \cdot 1/4 (C_2H_5)_2O$$

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
20 C	40,74	40,76
H	3,42	3,35
N	10,80	10,39

La sal de trifluoroacetato se convierte en el ion
 híbrido por agitación de una solución acuosa de la sal con
 25 una resina de intercambio iónico del tipo poliestireno-ami-

415874



na (Amberlite IR-45) durante una hora a 25°. Se separa luego la resina por filtración, y se liofiliza la solución acuosa para dar la cefalosporina iónica híbrida que se puede convertir en la sal de sodio por adición de una solución al 30% de 2-etilhexanoato de sodio en isopropanol.

EJEMPLO 7

Acido 7-[DL- α -amino- α -(3-fluoro-4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

10 Se obtuvo el compuesto del epígrafe a partir de la reacción de 3,29 g (0,010 moles) de N-t-butoxicarbonil-3-fluoro-4-hidroxifenilglicina, 1,37 g (1,32 ml; 0,011 moles) de cloroformiato de isobutilo y 3,28 g (0,010 moles) de ácido 7-amino-3-(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico por el procedimiento descrito en el Ejemplo 6. El desbloqueo y la formación de sal se llevaron a ca
15 bo agitando una solución de 0,4 g de la amina protegida en 4 ml de ácido trifluoroacético y 4 ml de m-dimetoxibenceno a 0°, y luego a 25° durante 1 hora. La conversión en el ion
20 híbrido se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 6.

$C_{18}H_{18}FN_7O_5S_2 \cdot CF_3COOH \cdot 1/4 (C_2H_5)_2O$ (628,091)

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
C	40,10	40,76
H	3,45	3,68
25 N	15,60	15,73

415874



EJEMPLO 8

Acido 7-[DL- α -amino- α -(3-fluoro-4-hidroxifenil) acetamido]-3-(1,2,3-triazol-4-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

5 Se obtuvo el compuesto del epígrafe a partir de la reacción de 0,010 moles de N-t-butoxicarbonil-3-fluoro-4-hidroxifenilglicina, 0,011 moles de cloroformiato de isobutilo y 0,010 moles de ácido 7-amino-3-(1,2,3-triazol-4-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico por el procedimiento descrito en el Ejemplo 6.

$C_{18}H_{17}FN_6O_5S_2 \cdot 1,75 H_2O$ (512,042)

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
C	42,22	41,99
H	4,04	3,69
15 N	16,41	16,10

EJEMPLO 9

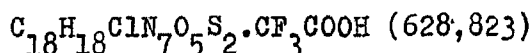
Acido 7-[DL- α -amino- α -(3-cloro-4-hidroxifenil) acetamido]-3-(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

20 A una solución de 1,15 g (0,003 moles) de éster t-butílico del ácido 7-amino-3-(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico y 1,35 g (0,0035 moles) de N-t-butoxicarbonil-3-cloro-4-hidroxifenilglicina en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro se añadieron 0,72 g (0,0035 moles) de dicitclohexilcarbodiimida. La mezcla de reacción se

415874



5 agitó a 25° durante 3 horas, después de lo cual se filtró,
 y el filtrado se concentró y se absorbió sobre 8 g de gel
 de sílice. El producto bruto se cromatografió sobre 150 g
 de gel de sílice con cloroformo-metanol (99:1) para dar
 0,73 g (37%) de compuesto puro. El desbloqueo se llevó a ca
 bo agitando el compuesto intermedio con 3 ml de ácido tri-
 fluoroacético y 2 ml de m-dimetoxibenceno a 25° durante 1,5
 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar
 la sal del compuesto del título en forma de un residuo que
 10 cristalizó cuando se trituró con éter.



	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
C	38,58	39,39
H	3,11	3,43
15 N	15,59	15,49

EJEMPLO 10

Cuando se emplea, en el procedimiento del Ejemplo
 6, una cantidad equivalente de N-t-butoxicarbonil-3-cloro-
 -4-hidroxifenilglicina en sustitución de la N-t-butoxicar-
 20 bonil-3-fluoro-4-hidroxifenilglicina, se obtiene el ácido
 7-[DL- α -amino- α -(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamido]-3-(5-
 -metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

De modo análogo, se obtiene el ácido 7-[DL- α -amino-
 - α -(3-fluoro-4-hidroxifenil)-acetamido]-3-(5-hidroximetil-
 25 -1,3,4-oxadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico cuando

415874



5 se emplea una cantidad equivalente de ácido 7-amino-3-(5-
-hidroximetil-1,3,4-oxadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-car-
boxílico en sustitución del ácido 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-
-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico en el proce-
dimiento del Ejemplo 6.

EJEMPLO 11

10 Cuando se emplea, en el procedimiento del Ejemplo
9, una cantidad equivalente de N-t-butoxicarbonil-3-bromo-
-4-hidroxifenilglicina en sustitución de la N-t-butoxicar-
bonil-3-cloro-4-hidroxifenilglicina o, en el procedimiento
del Ejemplo 7, en sustitución de la N-t-butoxicarbonil-3-
-fluoro-4-hidroxifenilglicina, se obtiene el ácido 7-[DL-
- α -amino- α -(3-bromo-4-hidroxifenilacetamido)]-3-(1-metil-
-1,2,3,4-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

15

EJEMPLO 12

20 Cuando se emplea, en el procedimiento del Ejem-
plo 8, una cantidad equivalente de N-t-butoxicarbonil-3-clo-
ro-4-hidroxifenilglicina en sustitución de la N-t-butoxicar-
bonil-3-fluoro-4-hidroxifenilglicina, se obtiene el ácido
7-[DL- α -amino- α -(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1,2,3-
-triazol-4-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

25 De modo análogo, se obtiene el ácido 7-[DL- α -ami-
no- α -(3-bromo-4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1,2,3-triazol-
-4-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico cuando se emplea una
cantidad equivalente de N-t-butoxicarbonil-3-bromo-4-hidro-

415874



xifenilglicina en sustitución de la N-t-butoxicarbonil-3-fluoro-4-hidroxifenilglicina en el procedimiento del Ejemplo 8.

EJEMPLO 13

5 Cuando se emplea una cantidad equivalente de un ácido 7-amino-3-heterociclicotiometil-3-cefem-4-carboxílico de los comprendidos en la lista del Ejemplo 2 en el procedimiento del Ejemplo 6 en sustitución del ácido 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, se obtiene el correspondiente ácido 7-[DL- α -amino- α -(3-fluoro-4-hidroxifenil)acetamido]-3-heterociclicotiometil-3-cefem-4-carboxílico.

10

EJEMPLO 14

15 Cuando se emplean cantidades equivalentes de un ácido 7-amino-3-heterociclicotiometil-3-cefem-4-carboxílico de los comprendidos en la lista del Ejemplo 2 y de N-t-butoxicarbonil-3-cloro-4-hidroxifenilglicina, en el procedimiento del Ejemplo 6, en sustitución de los reactivos utilizados en el mismo, se obtiene el correspondiente ácido 7-[DL- α -amino- α -(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamido]-3-heterociclicotiometil-3-cefem-4-carboxílico.

20

EJEMPLO 15

25 Cuando se emplean cantidades equivalentes de un ácido 7-amino-3-heterociclicotiometil-3-cefem-4-carboxílico de los comprendidos en la lista del Ejemplo 2 y de N-t-buto

415874



5 xicarbonil-3-bromo-4-hidroxifenilglicina, en el procedimien
to del Ejemplo 6, en sustitución de los reactivos utiliza-
dos en el mismo, se obtiene el correspondiente ácido 7-[DL-
- α -amino- α -(3-bromo-4-hidroxifenil)acetamido]-3-heteroci-
clicotiometil-3-cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO 16

10 Se forma una composición farmacéutica inyectable
por adición de agua esterilizada o solución salina estéril
(2 ml) a 500 mg de sal sódica del ácido 7-[DL- α -amino- α -
-(3-fluoro-4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1,2,3,4-te-
trazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

De modo análogo se pueden formular composiciones
farmacéuticas de los restantes compuestos antibacterianos
descritos anteriormente.

15 EJEMPLO 17

Se forma una tableta o cápsula a partir de 500 mg
de ácido 7-[DL- α -amino- α -(3-fluoro-4-hidroxifenil)acetami-
do]-3-(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-car-
boxílico, 250 mg de lactosa y 75 mg de estearato de magne-
sio.

20 De modo análogo se pueden formular tabletas o cáps-
ulas de los restantes compuestos antibacterianos descritos
anteriormente, utilizando en particular los compuestos de
los Ejemplo 8 y 9.

25 La presente solicitud, que corresponde a la pre-

415874



5 sentada en Estados Unidos de América, el 14 de Junio de 1972, bajo el nº 262.903, el 15 de Septiembre de 1972, bajo el nº 289,499, y el 11 de Mayo de 1973, bajo el nº 359.567, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

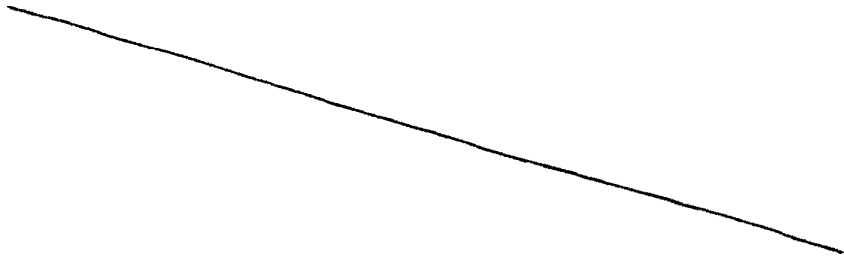
REIVINDICACIONES

15


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

20

1ª.- Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula:



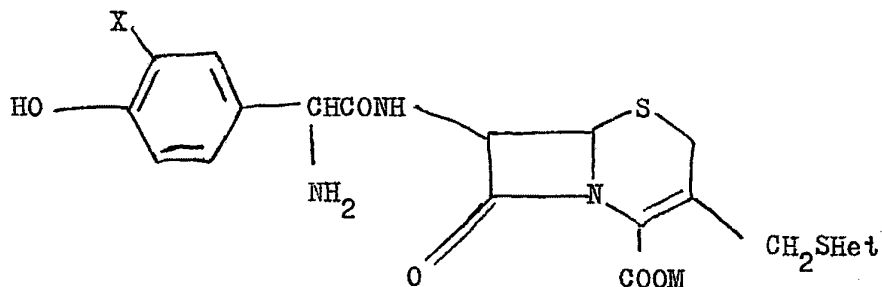
6.8.73
C.M.H.



415874



5

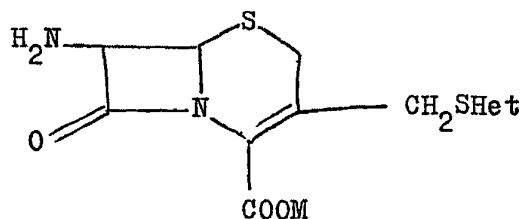


10

15

en la cual: M es hidrógeno o un catión de metal alcalino;
 X es flúor, cloro o bromo; y Het es un anillo heterocíclico
 de cinco o seis miembros que contiene carbono y de uno a cua-
 tro átomos seleccionados del grupo constituido por N, O y S,
 no sustituidos o sustituidos con uno o dos grupos seleccio-
 nados de entre alcoholo inferior, alcoxi inferior, hidroxial-
 cohilo, o alcoxialcohilo, teniendo cada alcoxi o alcoholo
 de uno a cuatro átomos de carbono, trifluorometilo, hidroxil,
 halógeno, ó SR, donde R es hidrógeno o alcoholo inferior de
 uno a cuatro átomos de carbono, que comprende acilar un com-
 puesto de la fórmula:

20



25

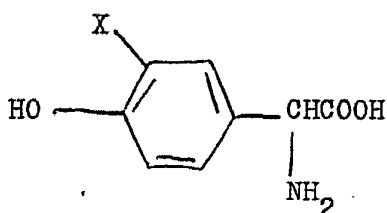
6.8.73
 C.M.H.

415874



en la cual M y Het son como se ha definido antes, protegiéndose adecuadamente el grupo carboxilo en caso necesario, con un compuesto de fenilglicina de la fórmula

5



10

en la cual X es como se ha definido antes, o un derivado activado o acilante del mismo, protegiéndose adecuadamente el grupo amino, y eliminando después cualesquiera grupos protectores.

15

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que el grupo amino existente en el compuesto de fenilglicina se protege con un grupo t-butoxicarbonilo.

20

3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2ª, en el que Het es triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, o tiadiazolilo, cada uno de cuyos grupos no está sustituido o está sustituido con uno o dos grupos alcohilo de uno a cuatro átomos de carbono.

25

4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3ª, en el que X es flúor o cloro.



415874

5ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4ª, en el que el producto es el ácido 7-[DL- α -amino- λ -(3-fluoro-4-hidroxifenil)-acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

5 6ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5ª, en el que el producto es el ácido 7-[DL- α -amino- λ -(3-fluoro-4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

10 7ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6ª, en el que el producto es el ácido 7-[DL- α -amino- λ -(3-fluoro-4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1,2,3-triazol-4-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

15 8ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7ª, en el que el producto es el ácido 7-[DL- α -amino- λ -(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

9ª.- Un procedimiento para preparar cefalosporinas.

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

20 Esta Memoria consta de veintiseis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A.

6.8.73
C.M.H.