

416980



P.- 54.842

416980

DeMARINIS-
-HOOVER CASE 2-
-SPAIN-

Int. Cl. ² : <u>CO7D/AG1K</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de SMITH KLINE AND FRENCH LABORATORIES

entidad norteamericana

establecida en 1500 Spring Garden Street, Filadelfia,
Pensilvania, 19101, Estados Unidos de
América.

por: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR TRIFLUOROMETILMERCAPTO-
ACETAMIDOCEFALOSPORINAS"

(Clase Internacional CO7d)

416980



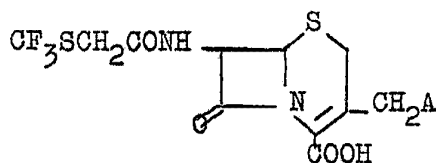
1 SET. 1973

Este invento se refiere a cefalosporinas con un nue
vo grupo acilo en la posición 7, en particular a las
7-trifluorometilmercaptoacetamidocefalosporinas. Los com-
puestos tienen actividad antibacteriana.

5 En la técnica anterior han sido descritas y rei-
vindicadas cefalosporinas con una variedad de grupos acilo
en la posición 7. Por ejemplo, han sido descritos los
ácidos 7-alcoholmercaptoacetamidocefalosporánicos en la
patente de Estados Unidos nº 3.297.298 y otras. También,
10 han sido descritos y reivindicados el ácido 7-metilmercap-
toacetamido-3-[N-n-butil-N-(2'-dietilaminoetil)aminotio-
carboniltiometil]-3-cefem-4-carboxílico y otros compues-
tos similares en las patentes de EE.UU. nº 3.329.515,
3.329.516 y 3.573.298. No obstante, no han sido descritas
15 ningunas cefalosporinas con un grupo trifluorometilmer-
capto en el sustituyente 7-acilo.

Los nuevos compuestos de este invento tienen
la estructura siguiente:

20



25

21-8-73

-2-

416980



en la cual:

A es hidrógeno, acetoxi, piridinio, metoxi, metiltio o S-Het;

5 Het es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S y estando no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en alcoholo, alcoxi, alcoholtio, teniendo cada uno de dichos restos alcohólicos uno a cuatro átomos de carbono;

10 cicloalcoholo de C₃-C₄, halógeno, hidroxí, mercapto, trifluorometilo y NR₂; y

R es hidrógeno o alcoholo de C₁-C₆.

Un grupo preferido de compuestos es aquel en donde A es S-Het. Los compuestos particularmente preferidos son aquellos en los que Het es un tetrazol, tiadiazol, oxadiazol o triazol sustituido o no sustituido.

15

Incluidas dentro del alcance de este invento se encuentran las sales farmacéuticamente aceptables que se forman por reacción del ácido cefalosporánico con una base farmacéuticamente aceptable. Se reconoce que cuando el sustituyente en el grupo heterocíclico es hidroxí o mercapto es posible que el sustituyente exista en más de una forma tautómera, es decir, las formas hidroxí u oxo y las formas mercapto o tiona. Los compuestos pueden existir exclusivamente en forma de un tautómero o pueden

20

25

416980



estar en equilibrio entre las otras formas; sin embargo, todos estos compuestos están incluidos dentro del alcance de este invento.

Los compuestos se preparan por acilación de la
5 7-aminocefalosporina apropiada, por ejemplo, el ácido
7-aminocefalosporánico (7-ACA), el ácido 7-aminodesacetoxi-
cefalosporánico (7-ADCA) o el ácido 7-amino-3-heterociclo-
tiometil-3-cefem-4-carboxílico, con ácido trifluorometil-
mercaptoacético. El grupo carboxilo del ácido acético se
10 activa por uno de los métodos usuales conocidos para los
expertos en la técnica tales como el anhídrido mixto, el
haluro de ácido o el éster activado. Además, la acilación
de ésteres de los núcleos de cefalosporina puede ser he-
cha empleando un reactivo de copulación tal como diciclo-
15 hexilcarbodiimida (DCC) o N,N'-carbonildiimidazol.

El ácido trifluorometilmercaptoacético se prepara
tratando el ácido yodoacético con trifluorometilmercap-
tano de plata. El ácido acético se convierte en el éster
activado condensando N-Hidroxisuccinimida y el ácido,
20 siendo empleada la DCC en calidad de reactivo de condensa-
ción. Este éster activado es luego utilizado para acilar
la 7-aminocefalosporina apropiada. Alternativamente, puede
usarse en calidad de reactivo de acilación el cloruro
de trifluorometilmercaptoacetilo, preparado a partir de
25 cloruro de trifluorometilsulfonilo y cetena [J. Org. Chem.
37:1340 (1972)].

416980



Los compuestos de este invento tienen actividad antibacteriana tanto contra los organismos Gram-positivos como contra los organismos Gram-negativos. Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) varían desde 0,1 a

5 >200 $\mu\text{g/ml}$ en un examen in vitro contra una amplia variedad de bacterias; sin embargo, la mayor parte de las CIM eran menores de 50 $\mu\text{g/ml}$. Las concentraciones inhibitorias mínimas para el ácido 7-trifluorometilmercaptoacetamidocefalosporánico (I), el ácido 7-trifluorometilmercaptoacetamido-3-(1-metil-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-

10 -4-carboxílico (II), y el ácido 7-trifluorometilmercaptoacetamido-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (III) contra bacterias representativas se muestra en la Tabla I. Además, los compuestos exhiben actividad antibacteriana en un examen in vivo cuando se administran por vía subcutánea.

15

416980



TABLA I

Bacteria	CIM (ug/ml.)		
	I	II	III
S. aureus HH 127	0,4	0,4	0,4
Strep. pyog. C 203	0,1	0,1	0,1
Strep. faecalis HH 34358	25	25	12,5
E. coli. HH 33779	6,3	1,6	3,1
K. pneumo. SK 4200	0,8	0,8	1,6
Pseudomonas sp. HH 63	>200	>200	>200
Entero. aerogenes	50	1,6	6,3

Estos compuestos se formulan y administran del mismo modo que otros compuestos de cefalosporina. La dosis y modo de administración son conocidas para los expertos en la técnica.

5 Los ejemplos siguientes ilustran el invento pero no ha de entenderse que son limitativos del alcance del mismo.

EJEMPLO 1

10 N-Hidroxisuccinimidil-trifluorometilmercaptoacetato

Se preparó ácido trifluorometilmercaptoacético

416980



5 permitiendo que cantidades molares iguales de la sal de plata de trifluorometilmercaptano y ácido yodoacético permanecieran a temperatura ambiente en acetona durante 11 días. El sólido se recogió y lavó con acetona. Los filtrados combinados y lavados fueron descoloreados con carbón vegetal y evaporados hasta obtener un aceite que fue destilado; P. de E. 90-100°C/2-3 mm.

10 Una solución del ácido acético anterior (4,8 g, 0,03 moles) y N-hidroxisuccinimida (3,45 g. 0,03 moles) en tetrahidrofurano (50 ml) fue agitada y enfriada a 0°C antes de que se añadiera diciclohexilcarbodiimida (6,2 g, 0,031 moles) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora y luego durante una noche a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y lavó con THF. La evaporación del filtrado dió un aceite que cristalizó al reposar. El sólido fue recogido en éter, hervido con carbón vegetal y filtrado para dar una solución que proporcionó un sólido amarillo por evaporación. La recristalización en tetracloruro de carbono dió el producto puro; P.F. 130°C.

15

20

25 Por métodos similares el ácido trifluorometilmercaptoacético puede hacerse reaccionar con otros compuestos hidroxilados para dar otros ésteres activados tales como el 2,4-dinitrofenílico.

416980



EJEMPLO 2

Acido 7-trifluorometilmercaptoacetamidocefalosporánico

5 Se suspendió ácido 7-aminocefalosporánico (544 mg, 2 milimoles) en DMF anhidra (10 ml) y se añadió trietilamina hasta que se efectuó la solución. Se añadió el éster activado del Ejemplo 1 (514 mg, 2 milimoles) y la mezcla de reacción fue agitada durante 2,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla fue vertida en agua (50 ml) y la solución acuosa fue acidificada y luego extraída con acetato de etilo. Los extractos secos fueron evaporados hasta que cristalizó un aceite. El producto sólido fue recogido, triturado con éter y secado, P. F. 139°C (con descomposición).

15

EJEMPLO 3

Acido 7-trifluorometilmercaptoacetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico

20 Se suspendió en DMF anhidra (25 ml) ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico (1,07 g, 5 milimoles) y se añadió 1,5-diazobicyclo-[4.3.0]non-5-eno hasta que permanecía una ligera oscuridad. Se añadió el éster activado del Ejemplo 1 (1,28 g, 5 milimoles) y la mezcla fue agitada durante dos horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue vertida en agua (200 ml), acidificada y extraída con acetato de etilo. Los extractos fueron la-

25

416980



vados con agua, secados y evaporados hasta que cristalizó por reposo un producto. El producto se recrystalizó en cloroformo; P.F. : 108°C (con descomposición).

5

EJEMPLO 4

Acido 7-trifluorometilmercaptoacetamido-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

A una suspensión de ácido 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (628 mg, 2 milimoles) en DMF anhidra (20 ml) se añadió trietilamina hasta que solamente permanecía una ligera oscuridad. Se añadió el éster activado del Ejemplo 1 (514 mg, 2 milimoles) en una porción y la mezcla de reacción fue agitada durante tres horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (100 ml) y la solución acuosa se acidificó hasta pH 1,5 con HCl 3N y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con agua y luego con solución salina saturada. La fase orgánica seca, que contenía el compuesto del epígrafe, fue concentrada hasta aproximadamente 20 ml. La adición gota a gota de una solución al 30% de 2-etilhexanoato de sodio en isopropanol hizo que precipitara la sal sódica que fue recogida y secada.

25

416980



EJEMPLO 5

Acido 7-trifluorometilmercaptoacetamido-3-(1-metil-tetra-
trazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

5 Mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 4
se hicieron reaccionar el ácido 7-amino-3-(1-metil-tetra-
zazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (984 mg, 3 mili-
moles) y el éster activado del Ejemplo 1 (771 mg, 3 mili-
moles). La evaporación de los extractos secos y lavados
10 dió el compuesto del epígrafe. El producto se disolvió
en acetato de etilo, se calentó con carbón vegetal duran-
te 15 minutos, se filtró y trató con una solución al 30%
de 2-etil-hexanoato de sodio en isopropanol. La sal só-
dica fue precipitada por adición de éter, recogida y se-
cada. El polvo seco se disolvió en acetonitrilo a tem-
15 peratura ambiente y se dejó en reposo. Se depositaron cris-
tales blancos de la sal sódica del compuesto del epígra-
fe P. F. 165°C (con descomposición)

EJEMPLO 6

20 Acido 7-trifluorometilmercaptoacetamido-3-(5-metil-1,2,4-
tiazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

 Mediante el mismo método del Ejemplo 4 se hicie-
ron reaccionar el ácido 7-amino-3-(5-metil-1,2,4-triazol-
-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (1,14 g, 3,5 milimo-
25 les) y el éster activado del Ejemplo 1 (0,89 g, 3,5 mi-

416980



limoles). La evaporación de los extractos de acetato de etilo dió un residuo gomoso que cristalizó por reposo. El producto se recrystalizó en acetonitrilo para dar el compuesto del epígrafe puro.

5

EJEMPLO 7

Acido 7-trifluorometilmercaptoacetamido-3-(5-hidroxi-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

10 A una solución fría (-20°C) de ácido 7-amino-3-(5-hidroxi-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (3,39 g, 0,01 moles) en una mezcla de acetona (62,5 ml) y NaHCO₃ al 3% (62,5 ml) se añadió gota a gota durante un periodo de 30 minutos una solución de cloruro de trifluorometilmercaptoacetilo (2,24 g, 0,012 moles)
15 en acetona (20 ml). La solución se mantuvo a pH 8 añadiendo hidróxido de sodio al 10% según fuera necesario. La reacción se agitó durante 20 minutos a -15° hasta -20° y luego se permitió calentar moderadamente hasta la temperatura ambiente. La solución se lavó con éter,
20 se recubrió con acetato de etilo y se acidificó hasta pH 2. La fase acuosa se separó y extrajo con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo combinadas se reunieron, se lavaron con agua, se secaron y evaporaron para dar el compuesto del epígrafe.

25

416980



EJEMPLO 8

5 Cuando en el procedimiento del Ejemplo 4 se sustituye el ácido 7-amino-7-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, por la cantidad equivalente de un ácido 7-amino-3-heterociclo-tiometil-3-cefem-4-carboxílico de la lista que figura a continuación se obtiene el ácido 7-trifluorometilmercaptoacetamido-3-heterociclo-tiometil-3-cefem-4-carboxílico apropiado.

10 Acido 7-amino-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

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

Acido 7-amino-3-(5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

15 Acido 7-amino-3-(5-n-butil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

Acido 7-amino-3-(5-dimetilamino-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

20 Acido 7-amino-3-(5-mercapto-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

Acido 7-amino-3-(3-metiltio-1,2,4-tiadiazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

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

25 Acido 7-amino-3-(tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

416980

21 87



Acido 7-amino-3-(1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-
cefem-4-carboxílico.

Acido 7-amino-3-(4-metil-1,2,4-triazol-3-iltio-
metil)-3-cefem-4-carboxílico.

5 Acido 7-amino-3-(4,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-
iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

Acido 7-amino-3-(1,3-dimetil-1,2,4-triazol-5-
iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

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

Acido 7-amino-3-(5-etil-1,2,4-triazol-3-iltio-
metil)-3-cefem-4-carboxílico.

Acido 7-amino-3-(4-etil-1,2,4-triazol-3-iltio-
metil)-3-cefem-4-carboxílico.

15 Acido 7-amino-3-(1-metil-1,2,4-triazol-5-iltio-
metil)-3-cefem-4-carboxílico.

Acido 7-amino-3-(1-metil-1,2,4-triazol-3-iltio-
metil)-3-cefem-4-carboxílico.

20 Acido 7-amino-3-(1-etil-1,2,4-triazol-5-iltio-
metil)-3-cefem-4-carboxílico.

Acido 7-amino-3-(1-etil-1,2,4-triazol-3-iltio-
metil)-3-cefem-4-carboxílico.

Acido 7-amino-3-(4-alil-1,2,4-triazol-3-iltio-
metil)-3-cefem-4-carboxílico.

25 Acido 7-amino-3-(5-metoximetil-1,2,4-triazol-

416980



-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

Acido 7-amino-3-(5-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

5 Acido 7-amino-3-(5-bromo-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

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

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

10 Acido 7-amino-3-(1,2,3-triazol-4-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

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

15 Acido 7-amino-3-(1,3,4-oxadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

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

Acido 7-amino-3-(4-pirimidiltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

20 Acido 7-amino-3-(2-piraziniltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

Acido 7-amino-3-(3-piridiltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

25 Acido 7-amino-3-(4-piridiltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

416980



EJEMPLO 9

5 Cuando se sustituye una cantidad equivalente de ácido 7-amino-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxílico en el método del Ejemplo 4, se obtiene el ácido 7-trifluorometilmercaptoacetamido-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxílico.

10 La acilación del ácido 7-amino-3-metiltiometil-3-cefem-4-carboxílico de acuerdo con el método del Ejemplo 4 da el ácido 7-trifluorometilmercaptoacetamido-3-metiltiometil-3-cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO 10

Acido 7-trifluorometilmercaptoacetamido-3-(1-piridinometil)-3-cefem-4-carboxílico.

15 A una solución de la sal sódica del ácido 7-trifluorometilmercaptoacetamidocefalosporánico (4,36 g, 0,01 mol) en agua (25 ml) se añaden tiocianato de potasio (2,23 g, 0,023 moles) y piridina (2,2 ml, 0,028 moles). La mezcla de reacción se calienta a 65-70°C durante siete
20 horas y luego se enfría. La mezcla se diluye con agua (100 ml) y la solución acuosa se cromatografía en una columna de polímero de poliestireno reticulado (Amberlite XAD-2). Las sales inorgánicas se diluyen con agua y luego se eluye el producto con etanol al 95%. La evaporación
25 del eluyente da el producto.

416980

- 1 S



EJEMPLO 11

Se prepara una composición farmacéutica inyectable disolviendo 500 mg de 7-trifluorometilmercaptoacetamido-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato de sodio en agua estéril o solución salina normal estéril (1-2 ml). Otras cefalosporinas de este invento se formulan de manera similar.

Una cápsula antibacteriana está constituida por los componentes siguientes:

10	cefalosporina	500 mg
	lactosa	250 mg
	estearato de magnesio	75 mg

EJEMPLO 12

15 Cuando una cantidad equivalente de ácido 7-amino-3-(1-etiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, ácido 7-amino-3-(1,2,3-triazol-4-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, ácido 7-amino-3-(1-metil-1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico y ácido 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico se acila con ácido trifluorometilmercaptoacético de acuerdo con el método del ejemplo 4 se obtuvieron los compuestos siguientes.

25 Acido 7-trifluorometilmercaptoacetamido-3-(1-etiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

416980



Calculado para $C_{15}H_{15}F_3N_5O_4S_3Na \cdot 1,5 H_2O$:

C, 33,90; H, 3,22; N, 12,17;

Encontrado: C, 34,06; H, 2,87; N, 12,27.

5 Acido 7-trifluorometilmercaptoacetamido-3-(1,2,3-triazol-4-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

Calculado para $C_{13}H_{12}F_3N_5O_4S_3 \cdot 0,1 C_4H_8O_2$;

C, 34,70; H, 2,76; N, 15,10;

Encontrado: C, 35,15; H, 2,99; N, 14,80

10 Acido 7-trifluorometilmercaptoacetamido-3-(1-metil-1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

Calculado para $C_{14}H_{13}F_3N_5O_4S_3Na$: C, 34,22; H, 2,67; N, 14,25

Encontrado: C, 34,19; H, 2,97; N, 13,12.

15 Acido 7-trifluorometilmercaptoacetamido-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

Calculado para $C_{14}H_{12}F_3N_4O_5S_3Na \cdot H_2O$:

C, 32,94; H, 2,76; N, 10,98;

Encontrado: C, 32,82; H, 2,56; N, 10,19.

20 Los compuestos de este invento en donde A es SHet pueden prepararse alternativamente por acilación de 7-ACA con ácido trifluorometilmercaptoacético y posterior desplazamiento del grupo acetoxi con el compuesto mercaptoheterocíclico.

25

416980 -1



Esta solicitud que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América el 20 de Julio de 1972 con el nº 273.571, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

10

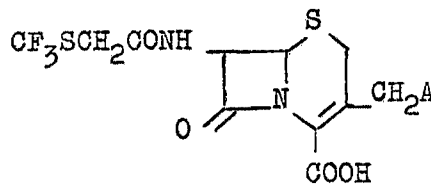
REIVINDICACIONES

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:

15

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

20



25

en la cual: A es hidrógeno, acetoxi, piridinio, metoxi, metiltio o S-Het; Het es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados

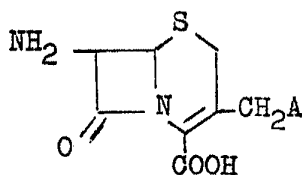
21-8-73



416980

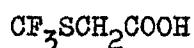
del grupo que consiste en N, O y S estando no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en alcoholo, alcoxi, alcoholtio, teniendo cada resto alcoholo de uno a cuatro átomos de carbono; cicloalcoholo de C₃-C₄, halógeno, hidroxilo, mercapto, trifluorometilo y NR₂; y R es hidrógeno o alcoholo de C₁-C₆, que comprende la acilación de un compuesto de la fórmula

10



15

en donde A es como se ha definido anteriormente, con un agente de acilación o derivado activado de



20

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, en donde A es S Het.

25

3^a.- Procedimiento según la reivindicación 2^a, en donde Het es tetrazolilo, tiadiazolilo, triazolilo u oxadiazolilo, no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en alcoholo de

21-8-73

416980

29



C₁-C₄, hidroxil y mercapto.

5 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª,
para preparar ácido 7-trifluorometilmercaptoacetamido-3-
(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxí-
lico que comprende acilar el ácido 7-amino-3-(5-metil-
1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico con
un derivado activado del ácido trifluorometilmercaptoacé-
tico.

10 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª,
para preparar ácido 7-trifluorometilmercaptoacetamido-3-
(1,2,3-triazol-4-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico que
comprende acilar ácido 7-amino-3-(1,2,3-triazol-4-iltio-
metil)-3-cefem-4-carboxílico con un derivado activado del
ácido trifluorometilmercaptoacético.

15 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª,
para preparar ácido 7-trifluorometilmercaptoacetamido-3-
(5-metil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxí-
lico que comprende acilar ácido 7-amino-3-(5-metil-1,2,4-
triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico con un deriva-
do activado del ácido trifluorometilmercaptoacético.

20 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª,
para preparar ácido 7-trifluorometilmercaptoacetamido-3-
(5-hidroxi-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxí-
lico que comprende acilar ácido 7-amino-3-(5-hidroxi-
25 1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico con un

21.8.73

416980



73

derivado activado del ácido trifluorometilmercaptoacético.

5 8ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, para preparar ácido 7-trifluorometilmercaptoacetamido-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico que comprende acilar ácido 7-amino-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico con un derivado activado del ácido trifluorometilmercaptoacético.

10 9ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, para preparar ácido 7-trifluorometilmercaptoacetamido-3-(tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico que comprende acilar ácido 7-amino-3-(tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico con un derivado activado del ácido trifluorometilmercaptoacético.

15 10ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, para preparar ácido 7-trifluorometilmercaptoacetamido-3-(1-etiltetrazol-5-iltiomercapto)-3-cefem-4-carboxílico que comprende acilar ácido 7-amino-3-(1-etiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico con un derivado activado del ácido trifluorometilmercaptoacético.

20 11ª.- Procedimiento para preparar trifluorometilmercaptoacetamidocefalosporinas.

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

25

21-8-73

-21-

416980



Esta Memoria consta de ventidos hojas escritas
a máquina por una sola de sus caras.

21 SEPT 1973

Madrid,

P.A.

Carretera de Michoburo
For Depto