

429316

28 SEP 1974



P.- 58.201

DeMARINIS  
Case 1-SPAIN

MEMORIA DESCRIPTIVA

C07D//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de SMITHKLINE CORPORATION

entidad norteamericana

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

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE CEFA  
LOSPORINA"

(Clase Internacional C07d)

21-9-74.

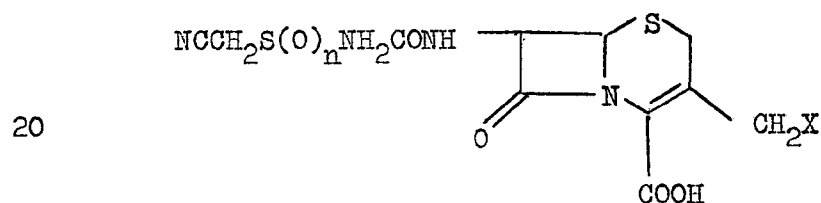


28 SET. 1974

Esta invención se refiere a compuestos de cefalosporina con cianometilmercaptoacetamido o el derivado mono- o dioxidado en la posición 7 del núcleo cefem. Estos compuestos tienen actividad antibacteriana.

5 Ha sido usada una extensa variedad de grupos acilo en la posición 7 de la cefalosporina en la búsqueda de antibióticos mejorados. Por ejemplo, han sido descritos ácidos 7-alcoholmercaptoacetamidocefalosporánicos en la Patente de Estados Unidos Nº 3.297.298 y  
10 otras. Asimismo, en la Patente de Estados Unidos Nº 3.728.531 se describen 7-propargilmercaptoacetamidocefalosporinas. No obstante, no han sido descritas cefalosporinas con cianometilmercaptoacetamido o sus derivados oxidados en el resto 7-acilo.

15 Los compuestos de esta invención tienen la fórmula estructural siguiente:



en la que n es 0, 1 ó 2; X es hidrógeno, acetoxi,  $OCH_3$ ,  $SCH_3$  o SHet; y HEt es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene carbono y 1-4 átomos

25  
21-9-74.

28 SEP 1974

seleccionados entre el grupo que consta de N, O y S,  
sin sustituir o sustituidos con uno o dos sustituyentes  
seleccionados entre el grupo que consta de alcoholo de  
C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>, aliloxi, óxido, halógeno, car  
5 boxamido, carboxilo, carbalcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, mercapto, me-  
tilitio, trifluorometilo, hidroxilo, amino, alcoholamino y  
dialcoholamino, teniendo cada alcoholo sin definir de 1  
a 6 átomos de carbono. Het incluye los derivados N-óxido  
de los sistemas heterocíclicos nombrados en que tales de  
10 rivados son posibles, por ejemplo, piridil-N-óxido.

Un grupo preferido de compuestos es aquel  
en que X es SHet. Son compuestos particularmente prefe-  
ridos aquellos en que Het es tetrazolilo, triazolilo,  
tiadiazolilo, oxadiazolilo o piridilo, sin sustituir o  
15 sustituidos. Los sustituyentes preferidos son alcoholo  
de C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>, hidroxilo o mercapto.

También se encuentran dentro de la exten-  
sión de la invención las sales farmacéuticamente acepta-  
bles, no tóxicas, de los ácidos definidos mediante la  
20 fórmula anteriormente indicada. Muchas sales y métodos  
de preparación son conocidos en la técnica.

Los compuestos de la invención se prepa-  
ran mediante acilación de un ácido 7-aminocefalosporáni-  
co o uno de sus derivados. Los agentes de acilación son  
25 ácido cianometilmercaptoacético, ácido cianometilsulfi-

21-9-74.

28 SET 1974

5 nilacético, y ácido cianometilsulfonilacético o sus derivados activados. Pueden ser usados métodos comunes, conocidos por los expertos en la técnica, tales como anhídridos mixtos, haluros de ácido o ésteres activados, para activar el grupo carboxilo. Asimismo, puede ser usado un reactivo de copulación como la dicitclohexilcarbodiimida o el N,N'-carbonildiimidazol, para acilar ésteres del núcleo de cefalosporina.

10 Los ácidos 7-aminocefalosporánicos y derivados son conocidos en la técnica. El ácido cianometilmercaptoacético se prepara por reacción de cloroacetotritrilo y ácido mercaptoacético en presencia de una base. La preparación de los otros agentes de acilación o derivados activados se hace mediante métodos normales o se describen en esta Memoria.

15 Los compuestos de esta invención tienen actividad antibacteriana de amplio espectro con concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) comprendidas entre 0,2 y  $> 200 \mu\text{g/ml}$ , determinadas mediante métodos normales de inclusión en ágar. La Tabla 1 muestra concentraciones mínimas inhibitorias para una diversidad de compuestos dentro de la extensión de la invención, contra bacterias representativas Gram-positivas y Gram-negativas.

25 Los compuestos de esta invención se formu  
21-9-74.

28 SEP 1974

lan y administran mediante inyección, del mismo modo que otras cefalosporinas, a dosis de 250 a 1000 mg. La dosis depende de la edad y del peso del sujeto y de la infección que se está tratando, y puede ser determinada por los expertos en la técnica basándose en los datos descritos en esta Memoria y la experiencia con cefalosporinas conocidas.

21-9-74.

TABLA 1

Compuesto número	CMI ( µg/ml)											
	<i>S. aureus</i> HH 127	<i>S. aureus</i> SK 23390	<i>S. aureus</i> Villaluz	<i>Strep. faecalis</i> HH 34358	<i>E. coli</i> SK 12140	<i>E. coli</i> HH 33779	<i>Kleb. pneumo.</i> SK 4200	<i>Kleb. pneumo.</i> SK 1200	<i>Salmonella</i> ATCC 12176	<i>Shigella paradyseutiae</i> HH63	<i>Serratia marc.</i> ATCC 13880	<i>Enteroc. aerogenes</i> ATCC 13048
79336	0,2	0,8	25	12,5	6,3	12,5	1,6	6,3	1,6	6,3	> 200	> 200
21436	0,2	0,1	25	6,3	1,6	6,3	1,6	0,8	1,6	1,6	> 200	> 200
94436	0,4	0,4	12,5	50	0,8	1,6	1,6	1,6	0,4	0,8	> 200	12,5
90246	1,6	1,6	25	50	6,3	25	25	6,3	3,1	6,3	> 200	50
09346	1,6	1,6	100	25	3,1	6,3	6,3	3,1	6,3	3,1	> 200	12,5
72346	1,6	1,6	25	50	1,6	3,1	1,6	1,6	1,6	1,6	> 200	6,3

• Véase la Tabla 2 para las estructuras.





TABLA 2

<u>Compuesto No</u>	<u>n</u>	<u>X</u>
79336	0	acetoxi
21436	0	5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio
5 94436	0	1-metiltetrazol-5-iltio
90246	2	acetoxi
09346	2	5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio
72346	2	1-metiltetrazol-5-iltio

10 Los compuestos se formulan del mismo modo que otras cefalosporinas que se administran por vía parenteral. La dosis diaria, que puede fraccionarse, puede estar comprendida entre 1-5 g, según el sujeto y la infección que está siendo tratada.

15 Los ejemplos siguientes ilustran la invención pero no han de interpretarse como limitaciones a la extensión de la misma.

PREPARACION 1

Cianometilmercaptoacetato de N-hidroxisuccinimidilo

20 A una solución de ácido cianometilmercaptoacético (7,9 g, 60 mmoles) y N-hidroxisuccinimida (6,9 g, 60 mmoles) en tetrahidrofurano (150 ml), se añadió, en porciones, una solución de dicitclohexilcarbodiimida (12,4 g, 60 mmoles) en tetrahidrofurano (35 ml). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La urea sólida se filtró y se lavó con THF; el

25

21-9-74.



28 SET. 1974

filtrado se concentró hasta 25 ml y se separó urea adicional. La solución se evaporó y el producto se recristalizó en cloroformo; punto de fusión 90-91º.

#### PREPARACION 2

##### 5 Cianometilsulfinilacetato de N-hidroxisuccinimidilo

Mientras se enfriaba en un baño de hielo, se añadió gota a gota una solución de ácido m-cloroperbenzoico (85%, 10 g, 50 mmoles) en cloroformo (200 ml), a una solución de cianometilmercaptoacetato de N-hidroxisuccinimidilo (11,4 g, 50 mmoles) en cloroformo (150 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se decantó el disolvente y la goma se tomó en acetonitrilo. Se añadió éter hasta que se desarrolló una ligera turbidez y la solución se calentó ligeramente hasta que se clarificó. El producto cristalizó al enfriar.

#### PREPARACION 3

##### Acido cianometilsulfonilacético

A una solución agitada, enfriada, de ácido cianometilmercaptoacético (26,2 g, 0,2 moles) en tetrahidrofurano (300 ml), se añadió gota a gota una solución de ácido m-cloroperbenzoico (85%, 99 g, 0,5 moles) en tetrahidrofurano (400 ml). La reacción se agitó a 0ºC durante 10 minutos y después toda la noche a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente y el

21-9-74.



28 SET. 1974

residuo se lavó con agua (3 x 200 ml). Se dejó en reposo la solución acuosa durante 2 días, se filtró el precipitado sólido y se liofilizó el filtrado, obteniéndose el producto; punto de fusión 104-105°C.

5

EJEMPLO 1

Acido 7-cianometilmercaptoacetamidocefalosporánico

Se añadió trietilamina a una suspensión de 7-ACA (2,72 g, 10 mmoles) en dimetilformamida (60 ml) hasta que tuvo lugar la disolución. A esta solución se añadió cianometilmercaptoacetato de N-hidroxisuccinimidilo (2,28 g, 10 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que el análisis por cromatografía en capa fina indicó que la reacción era completa (unas 3 horas). La reacción se vertió lentamente con agitación vigorosa en éter (1000 ml) y el precipitado sólido se separó por filtración mediante coadyuvante de filtración. La torta del filtro se agitó con agua (400 ml) que contenía trietilamina (4 ml) y después se filtró. El filtrado se acidificó a pH 2,5 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con agua, se secaron y se concentraron hasta pequeño volumen (unos 20 ml) que contenía el producto del título. Se añadió una solución de 2-etilhexanoato de sodio, seguido de éter. La sal sódica precipitada del producto, se recogió; punto de fusión 178-9°C (descompone).

25

21-9-74.

28  1974

EJEMPLO 2

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

5 Se aciló ácido 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-  
-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (3,44 g,  
10 mmoles), con cianometilmercaptoacetato de N-hidroxi-  
succinimidilo (2,28 g, 10 mmoles) según el procedimien-  
to del Ejemplo 1, para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 3

10 Acido 7-cianometilmercaptoacetamido-3-(1-metiltetrazol-  
-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

15 Se preparó el compuesto del título median-  
te la reacción de ácido 7-amino-3-(1-metiltetrazol-5-  
-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (3,28 g 10 mmoles)  
y cianometilmercaptoacetato de N-hidroxisuccinimidilo  
(3,4 g, 15 mmoles), mediante el procedimiento del Ejem-  
plo 1.

EJEMPLO 4

20 Cuando el ácido 7-aminocefalosporánico em-  
pleado en el procedimiento del Ejemplo 1 se substituyó  
por una cantidad equimolar de los ácidos 7-amino-3-hete-  
rociclicotiometil-3-cefem-4-carboxílico, se obtienen  
los correspondientes ácidos 7-cianometilmercaptoacetami-  
do-3-heterociclicotiometil-3-cefem-4-carboxílico,  
25 Acido 7-amino-3-(tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carbo-  
21-9-74.



xílico,

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

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

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

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

10 Acido 7-amino-3-(5-dimetilamino-1,3,4-tiadiazol-2-iltio  
metil)-3-cefem-4-carboxílico,

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

15 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,

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

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

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

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

21-9-74.



28 SET. 1974

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

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

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

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

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

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

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

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

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

20 Acido 7-amino-3-(5-metoximetil-1,2,4-triazol-3-iltiome  
til)-3-cefem-4-carboxílico,

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

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

25 Acido 7-amino-3-(5-hidroxi-4-metil-1,2,4-triazol-3-iltio  
21-9-74.



28 SET 1974

metil)-3-cefem-4-carboxílico,

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

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

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

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

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

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

15 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-carboxi  
lico,

Acido 7-amino-3-(2-piraciniltiometil)-3-cefem-4-carboxi  
lico,

20 Acido 7-amino-3-(3-piridiltiometil)-3-cefem-4-carboxili  
co,

Acido 7-amino-3-(4-piridiltiometil)-3-cefem-4-carboxili  
co,

25 Acido 7-amino-3-(1-óxido-2-piridiltiometil)-3-cefem-4-  
-carboxílico.

21-9-74.



28 SET 1974

EJEMPLO 5

Acido 7-cianometilsulfonilacetamidocefalosporánico

5 A una solución agitada de 7-aminocefalosporanato de t-butilo (3,3 g, 10 mmoles) y ácido cianometilsulfonilacético (1,6 g, 10 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml), se añadió gota a gota una solución de dicitclohexilcarbodiimida (2,1 g, 10 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (75 g) con acetato de etilo:benceno (1:1) como eluyente. El éster purificado (1,57 g, 3,3 mmoles) en acetonitrilo (15 ml), se calentó para efectuar la disolución completa y después se añadió ácido trifluoroacético (15 ml). Se dejó en reposo la reacción durante 4 horas y el producto precipitado del título se recogió, se trituró con acetonitrilo y éter, y se secó.

EJEMPLO 6

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

20 Se hicieron reaccionar mediante el procedimiento del Ejemplo 5, 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato de t-butilo (8,0 g, 20 mmoles), ácido cianometilsulfonilacético (3,3 g, 20 mmoles) y dicitclohexilcarbodiimida (4,1 g, 25 21-9-74.

  
28 SET 1971

20 mmoles). El éster crudo se cromatografió sobre gel de sílice usando acetato de etilo como eluyente. El éster t-butílico purificado (6,2 g) se disolvió en acetonitrilo caliente (40 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (40 ml). Se dejó en reposo la solución durante 2,5 horas y después se añadió lentamente a éter (100 ml), con agitación. El compuesto del título precipitado se recogió, se trituró con éter y se secó.

EJEMPLO 7

10 Acido 7-cianometilsulfonilacetamido-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

Se hicieron reaccionar 7-amino-3-(1-metil-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato de t-butilo (5,75 g, 15 mmoles), ácido cianometilsulfonilacético (2,45 g, 15 mmoles), y dicitclohexilcarbodiimida (3,1 g, 15 mmoles), como en el Ejemplo 6. Se trató el éster t-butílico con ácido trifluoroacético durante 20 minutos como en el Ejemplo 6, obteniéndose el compuesto del título.

EJEMPLO 8

20 Cuando se sustituye el 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato de t-butilo en el procedimiento del Ejemplo 6, por una cantidad equimolar de los ésteres t-butílicos de los ácidos 7-amino-3-heterocíclicotiometil-3-cefem-4-carbo-  
25  
21-9-74.

28 SET 1974

xílico siguientes, se forman los correspondientes ácidos 7-cianometilsulfonilacetamido-3-heterociclicotiometil-3-cefem-4-carboxílico.

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

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,

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

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

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

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,

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

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

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

21-9-74.



- Acido 7-amino-3-(4-metil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-  
-cefem-4-carboxílico,
- Acido 7-amino-3-(4,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-iltiome-  
til)-3-cefem-4-carboxílico,
- 5 Acido 7-amino-3-(2,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-iltiome-  
til)-3-cefem-4-carboxílico,
- Acido 7-amino-3-(4-metil-5-trifluorometil-1,2,4-tria-  
zol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
- Acido 7-amino-3-(5-etil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-  
10 -cefem-4-carboxílico,
- Acido 7-amino-3-(4-etil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-  
-cefem-4-carboxílico,
- Acido 7-amino-3-(1-metil-1,2,4-triazol-5-iltiometil)-  
-3-cefem-4-carboxílico,
- 15 Acido 7-amino-3-(1-metil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-  
cefem-4-carboxílico,
- Acido 7-amino-3-(1-etil-1,2,4-triazol-5-iltiometil)-3-  
-cefem-4-carboxílico,
- Acido 7-amino-3-(1-etil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-  
20 -cefem-4-carboxílico,
- Acido 7-amino-3-(4-alil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-  
-cefem-4-carboxílico,
- Acido 7-amino-3-(5-metoximetil-1,2,4-triazol-3-iltiome-  
til)-3-cefem-4-carboxílico,
- 25 Acido 7-amino-3-(5-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-iltiome-  
21-9-74.



28 SET. 1974

- til)-3-cefem-4-carboxílico,
- 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-iltio
- 5 metil)-3-cefem-4-carboxílico,
- Acido 7-amino-3-(5-hidroxi-4-etil-1,2,4-triazol-3-iltio metil)-3-cefem-4-carboxílico,
- Acido 7-amino-3-(5-hidroxi-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
- 10 Acido 7-amino-3-(1-metil-1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
- 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,
- 15 Acido 7-amino-3-(4-pirimidiltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
- Acido 7-amino-3-(2-piraciniiltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
- 20 Acido 7-amino-3-(3-piridiltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
- Acido 7-amino-3-(4-piridiltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
- Acido 7-amino-3-(1-óxido-2-piridiltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.
- 25  
21-9-74.

28 SET 1974

EJEMPLO 9

Quando se acilan el ácido 7-aminocefalosporánico, ácido 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico y el ácido 7-amino-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, con cianometilsulfinilacetato de N-hidroxisuccinimidilo según el procedimiento usado en el Ejemplo 1, se obtienen los compuestos siguientes:

Acido 7-cianometilsulfinilacetamidocefalosporánico,  
ácido 7-cianometilsulfinilacetamido-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico,  
ácido 7-cianometilsulfinilacetamido-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO 10

Quando se sustituye el ácido 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico del procedimiento del Ejemplo 9 por una cantidad equimolar de los ácidos 7-amino-3-heterocíclicotiometil-3-cefem-4-carboxílico enumerados en el Ejemplo 4, se forman los ácidos 7-cianometilsulfinilacetamido-3-heterocíclicotiometil-3-cefem-4-carboxílico correspondientes.

EJEMPLO 11

Se hace reaccionar ácido cianometilsulfo  
nilacético con N-hidroxisuccinimida, según el procedi-  
25  
21-9-74.

28



miento de Preparación 1 obteniéndose el éster activado que se hace reaccionar inmediatamente con ácido 7-amino-3-(1,2,3-triazol-4-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico obteniéndose el ácido 7-cianometilsulfonilacetamido-3-  
5 -(1,2,3-triazol-4-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico. De modo semejante se prepara el ácido 7-cianometilsulfonilacetamido-3-(4-metil-1,2,3-triazol-5-iltiometil-3-cefem-4-carboxílico.

#### EJEMPLO 12

10 Cuando se acila el ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico (7-ADCA) conforme al procedimiento del Ejemplo 1, con cianometilmercaptoacetato de N-hidroxisuccinimidilo y cianometilsulfinilacetato de N-hidroxisuccinimidilo, se obtienen el ácido 7-cianometilmercaptoacetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico y el ácido  
15 7-cianometilsulfinilacetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico.

Quando se acila el éster butílico del 7-ADCA con ácido cianometilsulfonilacético mediante el  
20 procedimiento del Ejemplo 5, se obtiene el ácido 7-cianometilsulfonilacetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico.

#### EJEMPLO 13

Usando el procedimiento del Ejemplo 1, se acila el ácido 7-amino-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxílico con cianometilmercaptoacetato de N-hidroxisucci-  
25 xílico con cianometilmercaptoacetato de N-hidroxisucci-  
21-9-74.



28 SET. 1974

nimidilo y cianometilsulfinilacetato de N-hidroxisuccinimidilo obteniéndose el ácido 7-cianometilmercaptoacetamido-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxílico y el ácido 7-cianometilsulfinilacetamido-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxílico.

5

Se obtiene el ácido 7-cianometilsulfonilacetamido-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxílico cuando el 7-aminocefalosporanato de t-butilo usado en el Ejemplo 5 se sustituye por el 7-amino-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxilato de t-butilo.

10

#### EJEMPLO 14

La sustitución del ácido 7-amino-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxílico o su éster t-butílico, en el Ejemplo 13, por el ácido 7-amino-3-metilmercaptometil-3-cefem-4-carboxílico o su éster t-butílico proporciona los productos siguientes:

15

Acido 7-cianometilmercaptoacetamido-3-metilmercaptometil-3-cefem-4-carboxílico,

20

ácido 7-cianometilsulfinilacetamido-3-metilmercaptometil-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7-cianometilsulfonilacetamido-3-metilmercaptometil-3-cefem-4-carboxílico.

#### EJEMPLO 15

Se prepara una composición farmacéutica inyectable, disolviendo 100-500 mg de 7-cianometilsulfo

25

21-9-74.

28 SET 1974



5 nilacetamido-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-  
-4-carboxilato de sodio en agua estéril o en solución  
salina normal estéril (1-2 ml). Todas las otras cefalog-  
porinas comprendidas en la fórmula I, incluyendo cada  
una de los compuestos enumerados en los ejemplos ante-  
riores, se formulan de modo semejante.

10 La presente solicitud que corresponde a  
la presentada en los Estados Unidos de América, el 17  
de Agosto de 1973, bajo el Nº 389.407, se acoge a los  
beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre  
Propiedad Industrial.

#### REIVINDICACIONES

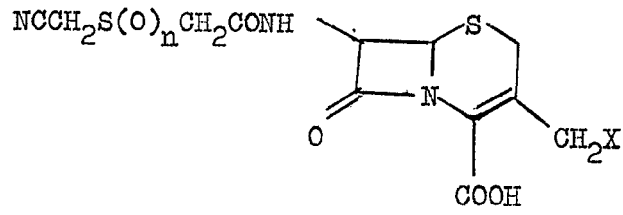
15 Los puntos de invención propia y nueva  
que se presentan para que sean objeto de esta solicitud  
de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son  
los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para preparar deri-  
vados de cefalosporina de fórmula:

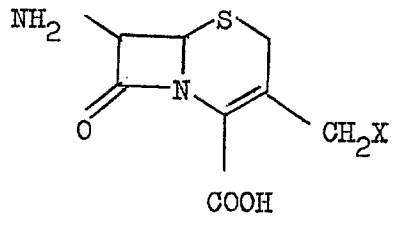
21-9-74.



28 SET. 1974



en la que n es 0, 1 ó 2; X es hidrógeno, acetoxi, OCH<sub>3</sub>,  
 SCH<sub>3</sub> ó SHet; y Het es un anillo heterocíclico de 5 ó 6  
 miembros que contiene carbono y 1-4 átomos selecciona-  
 dos del grupo que consta de N, O y S, sin sustituir o  
 5 sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados  
 del grupo que consta de alcoholo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi de  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aliloxi, óxido, halógeno, carboxamido, carboxilo,  
 carbalcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, mercapto, metiltio, trifluorometi-  
 lo, hidroxil, amino, alcoholamino, y dialcoholamino, te-  
 10 niendo cada alcoholo sin definir de 1 a 6 átomos de car-  
 bono, que comprende acilar un compuesto de fórmula

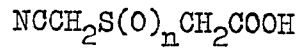


en la que X es como se ha definido anteriormente, con  
 un agente de acilación o un derivado activado de un com

13  
 21-9-74.

28 SEP 1974

puesto de fórmula



en la que n es como se ha definido anteriormente.

2<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que n es 0.

5 3<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que n es 1.

4<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que n es 2.

10 5<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 2<sup>a</sup>, en el que X es SHet y Het es tetrazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo o piridilo, sin sustituir o sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alcohol de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxí y mercapto.

15 6<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 3<sup>a</sup>, en el que X es SHet y Het es tetrazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo o piridilo, sin sustituir o sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alcohol de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxí, y mercapto.

20 7<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 4<sup>a</sup>, en el que X es SHet y Het es tetrazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo o piridilo, sin sus

23 21-9-74.

28 SET 1974

tituir o sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alcoholo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxí y mercapto.

5 8<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 5<sup>a</sup>, para preparar el ácido 7-cianometilmercaptoacetamido-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-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico con un derivado acilado del ácido cianometilmercaptoacético.  
10

9<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 5<sup>a</sup>, para preparar el ácido 7-cianometilmercaptoacetamido-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, que comprende acilar el ácido 7-amino-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico con un derivado activado del ácido cianometilmercaptoacético.  
15

10<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 6<sup>a</sup>, para preparar el ácido 7-cianometilsulfinilacetamido-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, que comprende acilar el ácido 7-amino-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico con un derivado activado del ácido cianometilsulfinilacético.  
20

11<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 7<sup>a</sup>, para preparar el ácido 7-cianometilsulfonylacetamido-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-ce-

25  
21-9-74.

28 SET



fem-4-carboxílico, que comprende acilar el ácido 7-amino-3-(5-metiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico con un derivado activado del ácido cianometilsulfonilacético.

5 12ª.- Un procedimiento según la reivindicación 7ª, para preparar el ácido 7-cianometilsulfonilacetamido-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, que comprende acilar el ácido 7-amino-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico con un  
10 derivado activado del ácido cianometilsulfonilacético.

13ª.- Un procedimiento para preparar derivados de cefalosporina.

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

15 Esta Memoria consta de veintiséis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

28 SET. 1974

P. A.

Alfonso Díez de Rivera  
Por Poder

21-9-74.  
G.D.S.

129