

433300

21 ENE. 1975

P.-59.130

De MARINIS
Case 2

Int. Cl.:	C07D//A61K
-----------	------------

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de SMITHKLINE CORPORATION

entidad norteamericana

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

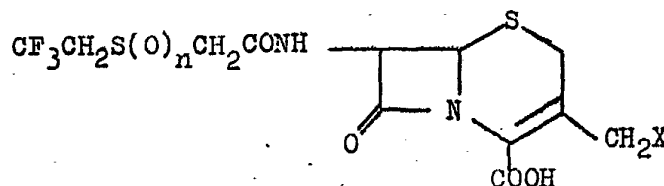
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE
CEFALOSPORINA"

(Clase Internacional C07d)

Esta invención se refiere a compuestos de cefalosporina con grupo 2,2,2-trifluoroetilmercaptoacetamido, o su derivado mono o dioxidado en la posición 7 del núcleo de cefem. Estos compuestos tienen actividad antibacteriana.

Se ha empleado una amplia variedad de grupos acilo en la posición 7 del núcleo de cefalosporina en la búsqueda de antibióticos mejorados. Por ejemplo, se han descrito ácidos 7-alcoholmercaptoacetamidocefalosporánicos en la Patente de los EE.UU. nº 3.297.298 y otras. También se describen 7-propargilmercaptoacetamidocefalosporinas en la patente de los EE.UU. nº 3.728.531. En las patentes belgas nos. 798.927, 802.199 y 816.398, en las que el autor de la invención es un co-inventor, se describen trifluorometilsulfonyl-, trifluorometilsulfinil- y trifluorometilmercapto-acetamido-cefalosporinas. No se han descrito anteriormente cefalosporinas con grupo trifluoroetilmercaptoacetamido, o sus derivados oxidados en el resto de 7-acilo.

Los compuestos de esta invención tienen la fórmula estructural siguiente:



donde

n es 0, 1 ó 2;

X es hidrógeno, acetoxi, OCH_3 , SCH_3 ó SHet, y
Het es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene carbonos y 1-4 átomos seleccionados del grupo que consta de N, O y S, no sustituidos o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alcoholilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_6$, aliloxi, óxido, halógeno, carbamilo, carboxilo, carbamilo, carboxilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, mercapto, metiltio, trifluorometilo, hidroxilo, amino, alcoholamino y dialcoholamino, teniendo todos los alcoholilos no definidos de 1 a 6 átomos de carbono.

Het comprende los derivados de N-óxido de los sistemas heterocíclicos nombrados si son posibles tales derivados, por ejemplo N-óxido de piridilo.

Los compuestos preferidos son aquellos en los que X es SHet. Se prefieren particularmente los compuestos en los que Het es tetrazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo o piridilo, no sustituidos o sustituidos. Los sustituyentes preferidos son alcoholilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, hidroxilo o mercapto.

También están comprendidos en el objeto de la invención las sales no tóxicas farmacéuticamente acepta-

bles de los compuestos ácidos definidos por la fórmula dada anteriormente. En la técnica se conocen muchas sales y muchos métodos de preparación. Estos incluyen sales de metales alcalinos, tales como sodio o potasio, y sales de amonio, incluyendo aminas orgánicas tales como la trietilamina y similares.

Los compuestos de la invención se preparan por acilación de un ácido 7-aminocefalosporánico o un derivado del mismo. Los agentes de acilación son el ácido trifluoroetilmercaptoacético, ácido trifluoroetilsulfonilacético, y ácido trifluoroetilsulfonilacético, o sus derivados activados. Los métodos corrientes para activar el grupo carboxilo, tal como el anhídrido mixto, el halogenuro de ácido, o el éster activado, son conocidos por los expertos en la técnica, y pueden utilizarse. También pueden usarse un reactivo de copulación, tal como díciclohexilcarbodiimida ó N,N'-carbonildiimidazol, para acilar ésteres de ácido 7-aminocefalosporánico y sus derivados.

Los ácidos 7-aminocefalosporánicos y sus derivados, y los métodos de su preparación, son bien conocidos en la técnica de las cefalosporinas. Hay métodos generales de preparación de estos compuestos en el libro *Cephalosporins and Penicillins Chemistry and Biology*, ed. Flynn, Academic Press, Nueva York, 1972.

En la patente de los EE.UU. nº 3.516.997 se dan métodos para preparar los compuestos de 7-amino-heterociclotiometilo. Se prepara ácido trifluoroetilmercaptoacético por reacción de yoduro de 2,2,2-trifluoroetilo y ácido mercaptoacético, ambos disponibles en el comercio, en presencia de una base, por ejemplo hidróxido de sodio. La oxidación con uno o dos moles de ácido m-cloroperbenzoico da los derivados de sulfinilo y sulfonilo, respectivamente. La preparación de los demás derivados de acilación o activados se hace por métodos típicos o que se describen en la presente invención.

Los compuestos de esta invención tienen una actividad antibacteriana de amplio espectro con concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) comprendidas entre 0,2 y más de 200 microg/ml ($\mu\text{g/ml}$), determinadas por métodos estandar de inclusión en agar. En la Tabla 1 se muestran las CIM para una variedad de compuestos comprendidos en esta invención, frente a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas representativas.

Los compuestos de esta invención se formulan y administran por inyección, del mismo modo que otras cefalosporinas, en dosis de desde 250 a 1000 mg. La dosis diaria, que puede dividirse, puede variar entre 1 y 5 g, y depende de la edad y el peso del paciente y de la infección que se esté tratando. La dosis puede deter-

minarse por los expertos en la técnica, basándose en los datos que aquí se describen y en la experiencia con cefalosporinas conocidas.

TABLA 1
CIM ($\mu\text{g/ml}$)

Compuesto número #	1	2	3	4	5
S. aureus HH 127	0,4	0,2	0,2	1,6	3,1
S. aureus SK 23390	0,4	0,1	0,1	0,8	3,1
S. aureus Villaluz	25	25	12,5	100	200
Strep. faecalis HH 34358	25	6,3	12,5	100	>200
E. coli SK 12140	6,3	6,3	1,6	0,8	6,3
E. coli HH 33779	50	12,5	6,3	3,1	12,5
Kleb. pneumo. SK 4200	6,3	6,3	3,1	0,8	3,1
Kleb. pneumo. SK 1200	3,1	3,1	1,6	0,4	3,1
Salmonella ATCC 12176	6,3	6,3	0,8	1,6	6,3
Shigella paradysentiae	6,3	1,6	0,4	0,4	6,3
Pseudo. aeruginosa HH63	>200	>200	>200	>200	>200
Serratia marc. ATCC 13880	>200	>200	>200	>200	>200
Entero. aerogenes ATCC 13048	50	25	6,3	6,3	50

Véase Tabla 2 para las estructuras

TABLA 2

	<u>Compuesto nº</u>	<u>n</u>	<u>X</u>
	1	0	acetoxi
	2	0	5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio
5	3	0	1-metiltetrazol-5-iltio
	4	1	1-metiltetrazol-5-iltio
	5	2	1-metiltetrazol-5-iltio

Los ejemplos siguientes ilustran la invención, pero no han de considerarse como limitativos del objeto de la misma.

PREPARACION 1

Cloruro de ácido trifluoroetilmercaptoacético

Se agitaron conjuntamente durante la noche cloruro de tionilo (21,9 g, 184 mmoles) y ácido trifluoroetilmercaptoacético (15,9 g., 91 mmoles). El reactivo en exceso se eliminó en vacío y se destiló el producto; p. de eb. 62-68°C/20 mm.

PREPARACION 2

Trifluoroetilsulfinilacetato de N-hidroxisuccinimidilo.

A una disolución de ácido trifluoroetilmercaptoacético (8,7 g, 50 mmoles) y N-hidroxisuccinimida (5,8 g, 50 mmoles) en tetrahidrofurano (150 ml) se le añadió gota a gota una disolución de dicitclohexilcarbodiimida (10,3 g, 50 mmoles) en tetrahidrofurano (75 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambien-

te durante la noche. La urea sólida se filtró y se lavó con THF, se concentró el líquido de filtración hasta 25 ml., y la urea adicional se extrajo. La disolución se evaporó, y el producto se recrystalizó a partir de cloroformo.

5

Una disolución de ácido m-cloroperbenzoico (85%, 9,3 g, 46 mmoles) en éter (100 ml) se añadió gota a gota a una disolución fría de trifluoroetilmercaptoacetato de N-hidroxisuccinimidilo (12,5 g, 46 mmoles) en cloroformo (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura de baño de hielo, se dejó que se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. El producto sólido se recogió y se recrystalizó a partir de acetato de etilo.

10

PREPARACION 3

Acido trifluoroetilsulfonilacético

A una disolución enfriada de trifluoroetilmercaptoacetato de metilo (22,0 g, 117 mmoles) en cloroformo (75 ml) se añadió gota a gota una disolución de ácido m-cloroperbenzoico (47,4 g, 234 mmoles) en éter (300 ml). Una vez completada la adición, la disolución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se lavó con bisulfito de sodio saturado, con bicarbonato de sodio al 5%, y con cloruro de sodio saturado. La fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se

20

25

5 filtró y se evaporó, dando 12,2 g de la sulfona. El éster de sulfona se disolvió en 20 ml de metanol al que se añadieron 200 ml de HCl 3N, y la disolución se sometió a reflujo durante la noche. La disolución se vertió en 100 ml de agua con hielo y se sometió a extracción con acetato de etilo seis veces. El acetato de etilo se sometió a extracción tres veces con bicarbonato de sodio al 5%, y el extracto básico se acidificó y se sometió a extracción de nuevo tres veces con acetato de etilo. Los extractos se secaron, se filtraron y se evaporaron, dando 7,0 g del compuesto nominal buscado, p. de f. 145°C.

EJEMPLO 1

Ácido 7-trifluoroetilmercaptoacetamidocefalosporánico

15 Una disolución de ácido 7-aminocefalosporánico (4,1 g, 15 mmoles) en acetona: bicarbonato de sodio al 5% (1:1) (125 ml) se enfrió a -20°C, y después se añadió gota a gota una disolución de cloruro de trifluoroetilmercaptoacetilo (2,4 g, 12,5 mmoles) en acetona (40 ml),
20 durante un período de aproximadamente 30 minutos. La disolución se mantuvo a un pH de aproximadamente 8 por adición de NaOH al 5% a medida que se necesitaba. La mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 20 minutos, a -10°C durante 20 minutos, y a temperatura ambiente durante 1
25 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml),

se lavó con éter (3 x 150 ml), se acidificó a pH 2 y se sometió a extracción con acetato de etilo (3 x 150 ml). Los extractos se lavaron con agua, se secaron, y se concentraron para dar el producto.

5

La sal de sodio se preparó disolviendo el ácido en acetato de etilo, añadiendo una disolución de 2-etilhexanoato de sodio, y añadiendo después éter lentamente hasta que precipitó la sal de sodio del compuesto buscado.

10

EJEMPLO 2

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

15

Se hizo reaccionar ácido 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (3,96 g, 14 mmoles) con cloruro de trifluoroetilmercaptoacetilo, de la misma manera descrita en el Ejemplo 1. Después de agitarla a temperatura ambiente, la disolución se diluyó con agua (50 ml), se lavó con éter (3 x 150 ml), se acidificó hasta pH 2 con HCl 3N, y se sometió a extracción con acetato de etilo (3 x 150 ml). Los extractos se lavaron con agua, se secaron, y se concentraron. El producto se recogió y se convirtió en su sal de sodio por el procedimiento del Ejemplo 1.

20

EJEMPLO 3

25

Acido 7-trifluoroetilmercaptoacetamido-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

5

Se aciló ácido 7-amino-3-(1-metiltetrazol-5-
-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico con cloruro de tri
fluoroetilmercaptoacetilo, por el procedimiento del
Ejemplo 2. El producto nominal buscado se convirtió en
su sal de sodio por el procedimiento descrito anterior-
mente.

EJEMPLO 4

10

Cuando, en el procedimiento del Ejemplo 1,
se sustituye el ácido 7-aminocefalosporánico por los
siguientes ácidos 7-amino-3-heterociclotiometil-3-cefem-
-4-carboxílicos, se forma el correspondiente ácido 7-tri
fluoroetilmercaptoacetamido-3-heterociclotiometil-3-ce
fem-4-carboxílico:

15

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-tiadia
zol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

20

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

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

25

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

13.1.75

- 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.
- 5 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.
- Acido 7-amino-3-(5-metil-1,2,4-triazol-3-iltio
10 metil)-3-cefem-4-carboxílico.
- Acido 7-amino-3-(4-metil-1,2,4-triazol-3-iltio
metil)-3-cefem-4-carboxílico.
- Acido 7-amino-3-(4,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-
-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.
- 15 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-carboxí-
lico.
- 20 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-iltiome
til)-3-cefem-4-carboxílico.
- Acido 7-amino-3-(1-metil-1,2,4-triazol-5-iltiome
25 til)-3-cefem-4-carboxílico.

5

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

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.

10

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

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

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

15

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

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

20

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

25

Acido 7-amino-3-(4-metil-1,2,3-triazol-5-iltio

metil)-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.

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

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

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.

EJEMPLO 5

Acido 7-trifluoroetilsulfinilacetamido-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

Se añadió trietilamina (3,0 g, 30 mmoles) a una suspensión de ácido 7-amino-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (6,6 g, 20 mmoles) en dimetilformamida (30 ml). Después de agitar durante diez minutos, se añadió trifluoroetilsulfinilacetato de N-hidroxisuccinimidilo (5,8 g, 20 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos y después se vertió en agua (120 ml).

5

La disolución acuosa se lavó con acetato de etilo, se distribuyó en capas con acetato de etilo de nueva aportación, y se acidificó a pH 2. El producto se sometió a extracción con acetato de etilo, y se lavó con agua, se secó y se concentró. El producto precipitado se recogió y se convirtió en su sal de sodio.

EJEMPLO 6

10

La acilación de ácido 7-aminocefalosporánico y ácido 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico por el procedimiento del Ejemplo 5 da ácido 7-trifluoroetilsulfinilacetamidocefalosporánico y ácido 7-trifluoroetilsulfinilacetamido-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO 7

15

Cuando, en el procedimiento del Ejemplo 5, se sustituye el ácido 7-amino-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico por los ácidos 7-amino-3-heterociclotiometil-3-cefem-4-carboxílico indicados en el Ejemplo 4, se obtiene los correspondientes ácidos 7-trifluoroetilsulfinilacetamido-3-heterociclotiometil-3-cefem-4-carboxílico.

20

EJEMPLO 8

Acido 7-trifluoroetilsulfonilacetamido-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

25

A una disolución de 7-amino-3-(1-metiltetrazol-

5
10
-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo (7,2 g, 19 mmoles) y ácido trifluoroetilsulfonilacético (3,9 g, 19 mmoles) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una disolución de dicitclohexilcarbodiimida (3,9 g, 19 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La disolución se filtró, se concentró hasta unos 10 ml, se filtró y se concentró hasta obtener una espuma. La espuma se disolvió en cloruro de metileno, y el éster precipitó por adición de ciclohexanona.

15
El éster anterior (6,0 g, 10,6 mmoles) se disolvió en acetonitrilo (60 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (60 ml). La disolución se agitó hasta que el análisis por c.c.d. (cromatografía en capa delgada indicó que la reacción era completa (unas 3 horas). La disolución se evaporó, y el producto se trituroó con éter.

EJEMPLO 9

20
25
La acilación de los ésteres de terc-butilo del ácido 7-aminocefalosporánico, ácido 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil-3-cefem-4-carboxílico, o cualquiera de los compuestos indicados en el Ejemplo 4, según el procedimiento del Ejemplo 8, da el correspondiente 7-trifluoroetilsulfonilacetamido-3-sustituido-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo, que se hidroliza por el procedimiento del

Ejemplo 8, dando el producto deseado.

EJEMPLO 10

5 Se hace reaccionar ácido trifluoroetilsulfonyl acético con N-hidroxisuccinimida según el procedimiento de Preparación 2, para dar el éster activado, que se hace reaccionar enseguida con ácido 7-amino-3-(1,2,3-triazol-4-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, para dar ácido 7-trifluoroetilsulfonylacetamido-3-(1,2,3-triazol-4-iltio
10 metil)-3-cefem-4-carboxílico. De manera similar se prepara el ácido 7-trifluoroetilsulfonylacetamido-3-(4-metil-1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO 11

15 Cuando se acila ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico (7-ADCA) según el procedimiento del Ejemplo 1 con cloruro de trifluoroetilmercaptoacetilo, y según el procedimiento del Ejemplo 5 con trifluoroetilsulfinilacetato de N-hidroxisuccinimidilo, se obtienen ácido 7-trifluoroetilmercaptoacetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico y ácido 7-trifluoroetilsulfinilacetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico.
20

25 Cuando el éster de terc-butilo del 7-ADCA se acila con ácido trifluoroetilsulfonylacético por el procedimiento del Ejemplo 8, se obtiene ácido 7-trifluoroetilsulfonylacetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO 12

5 Empleado el procedimiento del Ejemplo 1, se acila ácido 7-amino-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxílico con cloruro de trifluoroetilmercaptoacetilo, dando ácido 7-trifluoroetilmercaptoacetamido-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxílico.

La acilación de ácido 7-amino-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxílico por el procedimiento del Ejemplo 5 da ácido 7-trifluoroetilsulfinilacetamido-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxílico.

10 Se obtiene ácido 7-trifluoroetilsulfonilacetamido-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxílico cuando se acila 7-amino-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo por el procedimiento del Ejemplo 8.

EJEMPLO 13

15 La sustitución del ácido 7-amino-3-metoximetil-3-cefem-4-carboxílico o su éster de terc-butilo en el Ejemplo 12 por ácido 7-amino-3-metilmercaptometil-3-cefem-4-carboxílico o su éster de terc-butilo, da los productos siguientes:

20 ácido 7-trifluoroetilmercaptoacetamido-3-metilmercaptometil-3-cefem-4-carboxílico.

Acido 7-trifluoroetilsulfinilacetamido-3-metilmercaptometil-3-cefem-4-carboxílico.

25 Acido 7-trifluoroetilsulfonilacetamido-3-metilmercaptometil-3-cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO 14

Se prepara una composición farmacéutica inyectable disolviendo 100-500 mg de 7-trifluoroetilsulfonilacetamido-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato de sodio en agua estéril o disolución salina normal estéril (1-2 ml). Todas las demás cefalosporinas comprendidas por la fórmula antes descrita, incluyendo todos los compuestos indicados en los ejemplos anteriores, se formulan de un modo similar.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, con fecha 26 de Diciembre de 1973, bajo el Nº 428.536, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

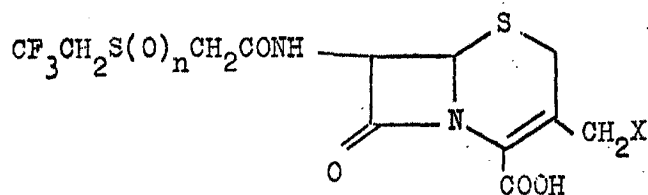
REIVINDICACIONES

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:

13.1.75

1a.- Un procedimiento para preparar compuestos de cefalosporina de la fórmula

5



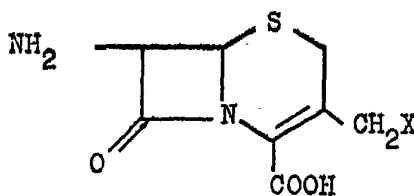
10

15

20

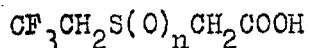
donde n es 0, 1 ó 2; X es hidrógeno, acetoxi, OCH_3 , SCH_3 ó SHet ; y Het es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene carbono y 1-4 átomos seleccionados del grupo que consta de N, O y S, no sustituido ó sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alcoholo de C_1 - C_6 , alcoxi de C_1 - C_6 , aliloxi, óxido, halógeno, carbamilo, carboxilo, carbaloxi de C_1 - C_6 , mercapto, metiltio, trifluorometilo, hidroxilo, amino, alcoholamino y dialcoholamino, teniendo todos los alcoholos no definidos de 1 a 6 átomos de carbono, que comprende acilar un compuesto de la fórmula

25



13.1.75

donde X es como se ha definido anteriormente, con un derivado acilante o activado de un compuesto de la fórmula



5

donde n es como se ha definido anteriormente.

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

3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que n es 1.

10

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

15

5ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª, en el que X es SHet y Het es tetrazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo o piridilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alcoholilo de C₁-C₆, hidroxilo y mercapto.

20

6ª.- Un procedimiento según la reivindicación 3ª, en el que X es SHet y Het es tetrazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo o piridilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alcoholilo de C₁-C₆, hidroxilo, y mercapto.

25

7ª.- Un procedimiento según la reivindicación 4ª, en el que X es SHet y Het es tetrazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo o piridilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo

po que consta de alcoholo de C₁-C₆, hidroxilo, y mercapto.

8ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que X es acetoxi.

5

9ª.- Un procedimiento para preparar compuestos de cefalosporina.

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

10

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

Madrid, 07.OCT.1976

P.A.

Alberto de Elzaburu

Por Poder.

