

440789

25 SET. 1975

P.- 61.154

De Marinis-  
Weisbach Case  
1-2 Spain

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl. C07D/A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION

A nombre de SMITHKLINE CORPORATION

entidad norteamericana

con domicilio en 1500 Spring Garden Street, Filadelfia, Pensil-  
vania 19101, Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVAS CEFALOSPORINAS"

2.9.75

- 1 -

Este invento se refiere a nuevas cefalosporinas y particularmente a nuevos compuestos de la serie de la cefamicina que tiene propiedades antibacterianas.

5

#### FUNDAMENTO

Recientemente ha sido descrita una nueva serie de cefalosporinas naturales y les ha sido dado el nombre de clase de cefamicina. El aspecto que distingue esta clase de cefalosporinas es el grupo  $7\alpha$ -metoxi. Han sido descritas dos cefamicinas que existen en la naturaleza por Nagaranjan y otros, J. Amer. Chem. Soc., 93, 2308 (1971). Estos compuestos tienen el grupo cefalosporin-C-acilo en la posición 7 y acetoximetilo o carbamoiloximetilo en la posición 3. Estos compuestos y otros que han sido modificados en la posición 3 están descritos en la patente belga Nº 764.160 (Farmdoc 61445S) y en la patente holandesa Nº 7103135 (Farmdoc 62434S).

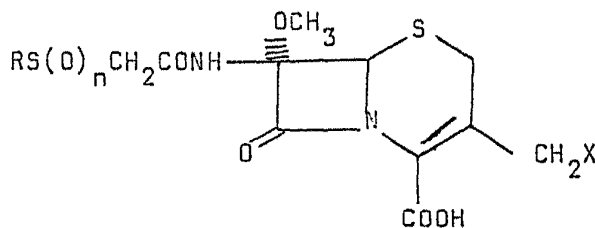
Se han descrito compuestos con otros grupos acilo. Por ejemplo, la 7-metoxicefalotina se cita en la patente holandesa Nº 7304755 (Farmdoc 66543U) y J. Amer. Chem. Soc., 94, 1408 (1972). La misma patente también describe el ácido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -tianiacetamido-3-carbamoiloxi-3-cefem-4-carboxílico. La patente de Sud-Africa Nº 713229 divulga compuestos y procedimientos para prepararlos con diversos gru

pos acilo.

### DESCRIPCION DEL INVENTO

5 Los compuestos de este invento se definen por la fórmula estructural siguiente:

10



15 en donde:

R es  $CF_3$ ,  $CF_3CH_2$ , alcoholo inferior de 1-4 átomos de carbono o  $NCCH_2$ ;

n es 0, 1 ó 2;

X es acetoxi o SHet; y

20

Het es tetrazolilo, triazolilo, tiadiazolilo u oxadiazolilo cada uno no sustituido o sustituido con uno o dos grupos alcoholo de 1-4 átomos de carbono.

25 En esta memoria la expresión alcoholo inferior significa grupos alcoholo que contienen de 1 a 4 átomos

de carbono.

Los grupos acilo preferidos en la posición 7 son trifluorometilmercaptoacetilo, trifluorometilsulfinilacetilo, trifluorometilsulfonilacetilo, trifluoroetilmercaptoacetilo, trifluoroetilsulfinilacetilo, cianometilmercaptoacetilo, cianometilsulfinilacetilo, cianometilsulfonilacetilo, metilmercaptoacetilo, metilsulfinilacetilo y metilsulfonilacetilo.

Los grupos acilo particulares preferidos son trifluorometilmercaptoacetilo, trifluoroetilsulfinilacetilo, cianometilmercaptoacetilo, cianometilsulfinilacetilo, metilsulfonilacetilo, y metilmercaptoacetilo.

Los sustituyentes preferidos en la posición 3 son aquellos en los que X es acetoxi o SHet y Het es tetrazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo o 1,3,4-oxadiazolilo, cada uno sustituido opcionalmente con grupos metilo. El número de sustituyentes metilo pueda ser 1 ó 2 y estar unidos a un carbono o un heteroátomo.

Los sustituyentes particularmente preferidos en la posición 3 son aquellos en los que X es acetoxi o 1-metiltetrazol-5-iltio.

25

Debido al grupo ácido carboxílico, los compuestos de este invento formarán sales con bases. Estas sales están también dentro del alcance de este invento. Las sales se preparan por métodos típicos empleando diversidad de bases que contienen cationes no tóxicos farmacéuticamente aceptables tales como cationes de metales alcalinos, alcalino-térreos o amonio.

Los compuestos de este invento se preparan por acilación del núcleo de 7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -metoxi-cefalospolina apropiado con un ácido acético apropiado. El derivado de ácido acético se activa por acilación por cualquiera de los métodos típicos conocidos y empleados en la técnica tal como anhídrido mixto, cloruro de ácido o éster activado. Además puede emplearse un reactivo de unión, por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida siempre que el grupo carboxilo del núcleo cefem esté protegido con un grupo protector fácilmente separable. Los grupos éster protectores son bien conocidos en la técnica e incluyen por ejemplo t-butilo, tricloroetilo, benzhidrilo, benzoximetilo, bencilo, 4-metoxifenilo, 4-metoxibencilo, 4-nitrofenilo o 4-nitrobencilo.

Alternativamente, los compuestos en los que X es SHet pueden prepararse por desplazamiento del grupo acetoxi del ácido acetamidocefalosporánico sustituido en 7 $\beta$  con 7 $\alpha$ -metoxi, que se prepara como se ha descrito antes, con el heterociclotiol apropiado.

Los materiales de partida son conocidos en la técnica, preparados por métodos análogos o descritos en la presente memoria. Los núcleos  $7\beta$ -amino- $7\alpha$ -metoxicefem se preparan a partir de los núcleos  $7\beta$ -aminocefem correspondien  
5 tes por métodos análogos a los descritos en J. Org. Chem. 38, 2857 (1973) o en la patente belga Nº 794.554 (Farmdoc 46690U).

El ácido trifluorometilmercaptoacético se prepara por métodos descritos en la patente de EE.UU. Nº 3.828.037. El ácido trifluorometilsulfinilacético se prepara  
10 por oxidación del ácido trifluorometilmercaptoacético por el procedimiento descrito en Zh. Obshch. Khim., 35, 1628 (1965). Los ácidos alcohilmercaptoacéticos se preparan por métodos típicos haciendo reaccionar un alcohilmercaptano con ácido bromoacético en presencia de una base. Estos ácidos alcohil-  
15 mercaptoacéticos o sus ésteres se oxidan por métodos conocidos con uno o dos equivalentes de un reactivo de oxidación tal como ácido m-cloroperbenzoico, para dar los derivados de alcohilsulfinilo y alcohilsulfonilo. Los derivados del ácido acético en los que R es cianometilo o trifluoroetilo se  
20 preparan de forma análoga al derivado de alcohol anterior.

Los compuestos de este invento tienen actividad antibacteriana tanto frente a los organismos Gram-positivo como Gram-negativo. Estos compuestos son particularmente útiles puesto que son eficaces frente a algunos organis-  
25 mos que son generalmente resistentes a las cefalosporinas

tal como Proteus, Serratia, Enterobacter, Pseudomonas. Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) se determinaron empleando el método de dilucción con tubo normalizado descrito en Antib.Chemother, 9, 307 (1950). El ácido 7 $\alpha$ -meto-  
5 xi-7 $\beta$ -trifluorometilmercaptoacetamido-3-(1-metiltetrazol-  
-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico tenía valores de CIM que variaban de 0,8 a valores superiores a 200  $\mu$ g/ml cuando se ensayó frente a una variedad de bacterias. Además, los compuestos son ventajosos porque presentan niveles en sangre  
10 más altos y más prolongados que los compuestos afines.

Los compuestos se formulan en composiciones farmacéuticas de la misma forma que otras cefalosporinas conocidas y están dentro de la capacidad de un experto en la técnica. Se administran por vía parenteral como soluciones  
15 acuosas estériles o por vía oral como cápsulas, tabletas, sus-  
pensiones y similares para evitar o tratar las infecciones bacterianas. La dosificación varía con la edad, tamaño y con-  
dición del sujeto así como la severidad de la infección. La dosificación diaria varía de 1 a 5 g que puede darse en can-  
20 tidades divididas, generalmente de 2 a 6 dosis por día.

Los ejemplos siguientes se presentan para ilustrar el invento pero no han de interpretarse como limitativos de su alcance.

25

### PREPARACION 1

Una suspensión de 7-amino-3-(1-metiltetra-  
zol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato de t-butilo (11,5 g,  
5 0,03 moles) y metanol (225 ml) se agitó y calentó hasta que  
permanecía una suspensión turbia. A esta mezcla se añadió  
benzaldehído (3,71 g, 0,035 moles) en una pequeña cantidad  
de metanol. La solución se agitó durante 15 minutos y lue-  
go se enfrió a 0°C. El precipitado se filtró, lavó con meta-  
10 nol y secó.

La imina anterior (8,5 g, 18 milimoles) en  
tetrahidrofurano (100 ml) se enfrió a -70°C y se trató con  
una solución de fenil-litio 1,8 M (11 ml, 19,8 milimoles).  
La mezcla se agitó durante 15 minutos y luego se añadió me-  
15 tanotiosulfonato de metilo (2,52 g, 20 milimoles) en tetra-  
hidrofurano (10 ml). La reacción se agitó en frío durante  
1 hora y luego se trató con ácido acético (1,5 ml) en te-  
trahidrofurano (5 ml). La solución se vertió en agua (200  
ml) y se extrajo con acetato de etilo (500 ml). Los extrac-  
20 tos se lavaron con agua, NaHCO<sub>3</sub> al 5%, agua y cloruro de so-  
dio saturado, se secaron y se evaporaron hasta el derivado  
7 $\alpha$ -metiltio, que se cromatógrafió sobre gel de sílica con  
benceno como eluyente.

El derivado 7 $\alpha$ -metiltio (1,09 g, 2,0 mili  
25 moles) se disolvió en acetona (20 ml) y se trató con ácido

p-toluensulfónico (400 mg) en acetona (5 ml) a la temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se evaporó hasta aproximadamente 5 ml y se añadió éter hasta que la solución estaba turbia. Al enfriar, se formaron cristales de la sal que se recogieron y secaron. La sal se puso en suspensión en cloroformo (100 ml) y se agitó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  al 5%. La fase orgánica se secó y evaporó hasta aproximadamente 2 ml. Se añadió éter y la solución resultante se enfrió hasta que se formaron cristales del derivado 7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -metiltiocefem.

El producto anterior (473 mg) se disolvió en metanol (25 ml) y dimetilformamida anhidra (10 ml) y se enfrió a  $-15^\circ\text{C}$ . Se añadió piridina anhidra (0,275 g) seguida de  $\text{HgCl}_2$  (725 mg). La mezcla se agitó durante 15 minutos y se filtró el precipitado sólido. El filtrado se diluyó con éter y se extrajo con agua. La fase orgánica se secó y evaporó para dar 7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-iltio- metil)-3-cefem-4-carboxilato de t-butilo.

20

#### PREPARACION 2

Cuando los núcleos de 7-aminocefem apropiados se sustituyen en el procedimiento de Preparación 1, se obtienen los compuestos siguientes:

25

7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -metoxicefalosporanato de t-bu-

tilo

7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -metoxi-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato de t-butilo

5

7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -metoxi-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato de t-butilo

7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metil-1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato de t-butilo

10

7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -metoxi-3-(4-metil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato de t-butilo

7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -metoxi-3-(4,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato de t-butilo.

15

### PREPARACION 3

20

Una solución de metanol anhidro (1,12 g, 35 milimoles) en tetrahidrofurano anhidro (200 ml) se enfría a -20° y se trata con n-butil-litio 2,1 M (16,7 g). Esta solución se enfría a -68° y se añade una solución de 7-(p-nitro-benciloxicarbonilamino)cefalosporanato de t-butilo (5,09 g, 10 milimoles) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) durante un

25

período de 10 minutos. La solución se agita rápidamente mientras se añade hipoclorito de t-butilo (1,08g, 10 milimoles). La mezcla de reacción se agita a -70°C durante 15 minutos y luego se deja calentar a -25° donde se mantiene durante 1  
5 hora. La solución se hidroliza por adición de ácido acético (2ml) y el disolvente se separa para dar una goma que se reparte entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lava con solución de NaHCO<sub>3</sub> al 5% y NaCl, se seca, y se evapora para dar 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -(p-nitrobenciloxicarbonilamino)ce-  
10 falosporanato de t-butilo.

El producto anterior (4,32 g, 8 milimoles) se disuelve en acetato de etilo (150 ml) y se hidrogena durante 4 horas a 4,2 Kg/cm<sup>2</sup> sobre Pd al 5% sobre carbono. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora sobre  
15 gel de sílice (16 g). Se añade cloruro de metileno (150 ml) al sólido y la mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añade gel de sílice adicional (16 g) y la mezcla se deja reposar 2 horas más. La mezcla se filtra y el gel de sílice se extrae con cloroformo (3 x 150 ml).  
20 Las fases orgánicas reunidas se evaporan para dar 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -aminocefalosporanato de t-butilo.

#### EJEMPLO 1

25

7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il-

tiometil)-3-cefem-4-carboxilato de t-butilo (430 mg, 1,2 milimoles), ácido trifluorometilmercaptoacético (192 mg, 1,2 milimoles) y dicitclohexilcarbodiimida (247 mg, 1,2 milimoles) se disolvieron en tetrahidrofurano y se agitaron durante 1 hora. Se añadió una adición de 50 mg cada una de ácido trifluorometilmercaptoacético y dicitclohexilcarbodiimida y la mezcla se dejó reposar toda la noche. La reacción se filtró y el filtrado se evaporó para dar un residuo que se disolvió en acetato de etilo y se lavó con HCl diluido, NaHCO<sub>3</sub> al 5% y agua. La capa orgánica se secó y evaporó hasta un residuo que se cromatografió sobre gel de sílice con benceno y acetona al 10% en benceno como eluyente.

Se disolvió el éster t-butilo en ácido trifluoroacético: m-dimetoxibenceno 1:1 (2 ml) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre acetato de etilo (50 ml) y se extrajo con NaHCO<sub>3</sub> al 5%. La fase acuosa se extrajo con éter que se desechó. La fase acuosa se dispuso en capas con acetato de etilo y se acidificó con HCl 3N a pH 1. Las fases se separaron y la capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo reunidos se secaron y evaporaron para dar ácido 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -trifluorometilmercaptoacetamido-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefam-4-carboxílico.

El ácido se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se añadieron 2-etilhexanoato de sodio al 30% en

isopropanol (200 mg). Se añadió éter gota a gota para precipitar la sal de sodio que se recogió.

#### EJEMPLO 2

5

Cuando los productos de la Preparación 2 se acilan de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, se obtienen los compuestos siguientes:

10

Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -trifluorometilmercaptoacetamidocefalosporánico

Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -trifluorometilmercaptoacetamido-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio-metil)-3-cefem-4-carboxílico

15

Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -trifluorometilmercaptoacetamido-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-iltio-metil)-3-cefem-4-carboxílico

Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -trifluorometilmercaptoacetamido-3-(1-metil-1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

20

Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -trifluorometilmercaptoacetamido-3-(4-metil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

25

Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -trifluorometilmercaptoacetamido-3-(4,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

### EJEMPLO 3

Una solución de la sal de sodio del ácido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -trifluomercaptocetamidocefalosporánico (466 mg, 1 milimol), 4-mercapto-1,2,3-triazol (101 mg, 1 milimol) y bicarbonato de sodio (84 mg, 1 milimol) en tampón de fosfato de pH 6,4 (50 ml) se agita a 56 $\Omega$  durante 18 horas. La solución se acidifica con HCl 3 N a pH 2 y se extrae con acetato de etilo. Los extractos se secan y evaporan para dar el ácido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -trifluorometilmercaptoacetamido-3-(1,2,3-triazol-4-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

Cuando se sustituye 3-mercapto-5-metil-1,2,4-triazol en el procedimiento anterior se obtiene el ácido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -trifluorometilmercaptoacetamido-3-(5-metil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

### EJEMPLO 4

La reacción del ácido trifluorometilsulfonilacético con la sal de *t*-butilo del ácido  $7\beta$ -amino- $7\alpha$ -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 da el ácido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -trifluorometilsulfonilacetamido-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

Cuando se acilan los productos de la Preparación 2 de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4, se obtienen los compuestos siguientes:

- 5 Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -trifluorometilsulfinilacetamidocefalosporánico
- Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -trifluorometilsulfinilacetamido-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio-  
metil)-3-cefem-4-carboxílico
- 10 Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -trifluorometilsulfinilacetamido-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-iltio-  
metil)-3-cefem-4-carboxílico
- Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -trifluorometilsulfinilacetamido-3-(1-metil-1,2,3-triazol-5-iltiometil)-  
-3-cefem-4-carboxílico
- 15 Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -trifluorometilsulfinilacetamido-3-(4-metil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-  
-3-cefem-4-carboxílico
- Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -trifluorometilsulfinilacetamido-3-(4,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-iltio-  
metil)-3-cefem-4-carboxílico.
- 20

#### EJEMPLO 6

Una solución del ácido  $7\beta$ -amino- $7\alpha$ -metoxi-  
25 -3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico en vo

lúmenes iguales de acetona y bicarbonato de sodio al 3% se enfría a  $-20^{\circ}\text{C}$  y se trata gota a gota con una solución de cloruro de metilmercaptoacetilo en acetona. La reacción se agita 20 minutos a  $-15^{\circ}$  y luego se deja calentar a temperatura ambiente. La solución se lava con éter, se dispone en capas con acetato de etilo y se acidifica a pH 3,5 con HCl 3 N. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo reunidas se secan y concentran para dar el ácido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -metilmercaptoacetamido-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

#### EJEMPLO 7

Cuando se acilan los productos de la Preparación 2 de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6, se obtienen los compuestos siguientes:

Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -metilmercaptoacetamido-cefalosporánico

Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -metilmercaptoacetamido-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -metilmercaptoacetamido-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -metilmercaptoacetamido-

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

Acido 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -metilmercaptoacetamido-  
-3-(4-metil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-  
5 -cefem-4-carboxílico

Acido 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -metilmercaptoacetamido-  
-3-(4,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-  
3-cefem-4-carboxílico

10

#### EJEMPLO 8

El ácido metilsulfinilacético, 7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -me-  
toxi-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato  
de t-butilo y dicitclohexilcarbodiimida se hacen reaccionar  
15 juntos por el procedimiento del Ejemplo 1 para dar ácido  
7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -metilsulfinilacetamido-3-(1-metiltetrazol-5-  
-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

#### EJEMPLO 9

20

Cuando se acilan los productos de la Prepa-  
ración 2 con ácido metilsulfinilacético de acuerdo con el pro-  
cedimiento del Ejemplo 1, se obtienen los compuestos siguien-  
tes:

25

Acido 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$  metilsulfinilacetamidoce-

falosporánico

Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -metilsulfinilacetamido-  
-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-  
-3-cefem-4-carboxílico

5

Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -metilsulfinilacetamido-  
-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-iltiometil)-3-  
-cefem-4-carboxílico.

10

Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -metilsulfinilacetamido-  
-3-(1-metil-1,2,3,-triazol-5-iltiometil)-3-  
-cefem-4-carboxílico

Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -metilsulfinilacetamido-  
-3-(4-metil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-  
-cefem-4-carboxílico.

15

Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -metilsulfinilacetamido-  
-3-(4,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-  
-3-cefem-4-carboxílico

#### EJEMPLO 10

20

Se añade trietilamina a una suspensión del  
ácido  $7\beta$ -amino- $7\alpha$ -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-3-  
-cefem-4-carboxílico hasta que se disuelve todo el sólido.

25

Se añade un equivalente de metilsulfonilacetato de N-hidroxi-  
succinimidilo y la solución se agita a temperatura ambiente  
durante 5 horas y luego se añade gota a gota a éter. El pro-

ducto se recoge, se disuelve en agua que contiene trietilamina y luego se acidifica hasta pH 2. La solución acuosa ácida se extrae con acetato de etilo que se seca y concentra a un pequeño volumen que contiene ácido 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -metilsulfonilacetamido-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico. El productos se aísla en forma de su sal de sodio por adición de una solución de 2-etilhexanoato de sodio en isopropanol seguida de éter. Se recoge la sal precipitada.

10

#### EJEMPLO 11

Cuando los productos de la Preparación 2 se acilan de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10, se obtienen los compuestos siguientes:

15

Acido 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -metilsulfonilacetamidocefalosporánico

Acido 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -metilsulfonilacetamido-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

20

Acido 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -metilsulfonilacetamido-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

25

Acido 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -metilsulfonilacetamido-3-(1-metil-1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -metilsulfonilacetamido-  
-3-(4-metil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-  
-3-cefem-4-carboxílico.

5

Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -metilsulfonilacetamido-  
-3-(4,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-  
-3-cefem-4-carboxílico

#### EJEMPLO 12

10

Por el mismo procedimiento que se ha descri-  
to en el Ejemplo 10 se acila el ácido  $7\beta$ -amino- $7\alpha$ -metoxi-3-  
-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico con cianometilmercaptoacetato de N-hidroxisuccinimidilo para dar el  
ácido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -cianometilmercaptoacetamido-3-(1-metilte-  
trazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

15

#### EJEMPLO 13

20

Cuando se acilan los productos de Prepara-  
ción 2 de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 12, se obtie-  
nen los compuestos siguientes:

Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -cianometilmercaptoace-  
tamidocefalosporánico

25

Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -cianometilmercaptoace-  
tamido-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio-

metil)-3-cefem-4-carboxílico

Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -cianometilmercaptoacetamido-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

5

Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -cianometilmercaptoacetamido-3-(1-metil-1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

10

Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -cianometilmercaptoacetamido-3-(4-metil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -cianometilmercaptoacetamido-3-(4,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

15

#### EJEMPLO 14

20 Cuando se sustituye el cianometilmercaptoacetato de N-hidroxisuccinimidilo por cianometilsulfinilacetato de N-hidroxisuccinimidilo en el procedimiento del Ejemplo 12, se obtiene el ácido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -cianometilsulfinilacetamido-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

#### EJEMPLO 15

25

Cuando se acilan los productos de la Prepa-

ración 2 de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 14 se obtienen los compuestos siguientes:

Acido 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -cianometilsulfinilacetamidocefalosporánico.

5

Acido 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -cianometilsulfinilacetamido-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

10

Acido 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -cianometilsulfinilacetamido-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

Acido 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -cianometilsulfinilacetamido-3-(1-metil-1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

15

Acido 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -cianometilsulfinilacetamido-3-(4-metil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

Acido 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -cianometilsulfinilacetamido-3-(4,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

20

#### EJEMPLO 16

Cuando el derivado de 7 $\beta$ -aminocefem del Ejemplo 6 se acila con cloruro de trifluoroetilmercaptoacetilo por el procedimiento análogo al descrito en la presente memoria, se

25

obtiene el ácido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -trifluoroetilmercaptoacetamido-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

#### EJEMPLO 17

5

Cuando se acilan los productos de la Preparación 2 de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 16, se obtienen los compuestos siguientes:

10

Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -trifluorometilmercaptoacetamidocefalosporánico.

Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -trifluoroetilmercaptoacetamido-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

15

Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -trifluoroetilmercaptoacetamido-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -trifluoroetilmercaptoacetamido-3-(1-metil-1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

20

Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -trifluoroetilmercaptoacetamido-3-(4-metil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

25

Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -trifluoroetilmercaptoacetamido-3-(4,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO 18

5 Cuando el metilsulfonilacetato de N-hidro-  
xisuccinimidilo se sustituye por trifluoroetilsulfinilacetato  
de N-hidroxisuccinimidilo en el procedimiento del Ejemplo 10,  
se obtiene el ácido 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -trifluoroetilsulfinilacetamido-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO 19

10

Cuando se acilan los productos de la Preparación 2 de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 18, se obtienen los compuestos siguientes:

15

Acido 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -trifluoroetilsulfinilacetamidocefalosporánico.

Acido 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -trifluoroetilsulfinilacetamido-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

20

Acido 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -trifluoroetilsulfinilacetamido-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

25

Acido 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -trifluoroetilsulfinilacetamido-3-(1-metil-1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

Acido 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -trifluoroetilsulfinilace-

tamido-3-(4-metil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -trifluoroetilsulfinilacetamido-3-(4,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

5

#### EJEMPLO 20

10 Cuando el ácido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -trifluorometilmercaptoacetamidocefalosporánico en el procedimiento del Ejemplo 3 es sustituido por el ácido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -trifluorometilsulfinilacetamidocefalosporánico, el ácido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -metilmercaptoacetamidocefalosporánico, el ácido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -metilsulfinilacetamidocefalosporánico, el ácido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -metilsulfonilacetamidocefalosporánico, el ácido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -cianometilmercaptoacetamidocefalosporánico, el ácido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -cianometilsulfinilacetamidocefalosporánico, el ácido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -trifluoroetilmercaptoacetamidocefalosporánico y el ácido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -trifluoroetilsulfinilacetamidocefalosporánico  
15 se obtienen los compuestos siguientes:

20

Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -trifluorometilsulfinilacetamido-3-(1,2,3-triazol-4-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

25

Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -metilmercaptoacetamido-3-(1,2,3-triazol-4-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

Acido 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -metilsulfinilacetamido-3-  
-(1,2,3-triazol-4-iltiometil)-3-cefem-4-car-  
boxílico.

5 Acido 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -metilsulfonilacetamido-3-  
-(1,2,3-triazol-4-iltiometil)-3-cefem-4-car-  
boxílico.

Acido 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -cianometilmecaptoacetami-  
do-3-(1,2,3-triazol-4-iltiometil)-3-cefem-4-  
-carboxílico.

10 Acido 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -cianometilsulfinilacetami-  
do-3-(1,2,3-triazol-4-iltiometil)-3-cefem-4-  
-carboxílico.

15 Acido 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -trifluoroetilmercaptoace-  
tamido-3-(1,2,3-triazol-4-iltiometil)-3-cefem-  
-4-carboxílico.

Acido 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -trifluoroetilsulfinilace-  
tamido-3-(1,2,3-triazol-4-iltiometil)-3-cefem-  
-4-carboxílico.

20 EJEMPLO 21

Una composición farmacéutica inyectable se  
prepara disolviendo 500 mg de 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -trifluorometilmercap-  
toacetamido-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato  
25 de sodio en agua estéril o solución salina normal estéril (1-2

ml). Los otros compuestos dentro del alcance de este invento que incluyen los antes descritos se formulan de forma similar.

5 Una cápsula antibacteriana comprende los componentes siguientes:

cefalosporina	500 mg
lactosa	250 mg
estearato de magnesio	75 mg

10 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, el 9 de Septiembre de 1974, bajo el Nº 504619 y el 13 de Enero de 1975, bajo el Nº 540.482 se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

#### REIVINDICACIONES

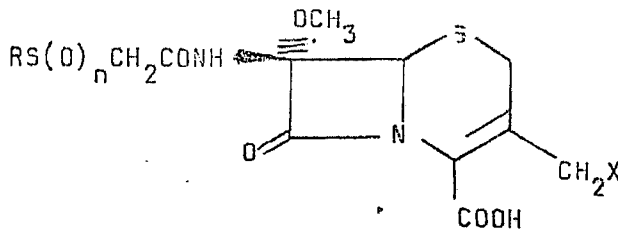
20

25 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 reco-

gen en las reivindicaciones siguientes:

1a.- Un procedimiento para preparar nuevas cefalosporinas de la fórmula

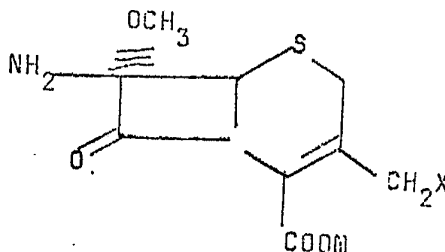
5



10

en donde R es  $CF_3$  o  $CF_3CH_2$ ; n es 0, 1 ó 2; X es acetoxi o SHet; y Het es tetrazolilo, triazolilo, tiadiazolilo u oxadiazolilo, cada uno no sustituido o sustituido con 1 o 2 grupos alcoholo de 1-4 átomos de carbono, que comprende: (1) acilar un compuesto de la fórmula

15



20

25

12.3.77

en donde X es como se ha definido antes y M es hidrógeno o un grupo protector de ácido carboxílico, con un compuesto de la fórmula



o uno de sus derivados de acilación o activado; (2) separar cualquier grupo protector de ácido carboxílico; y (3) cuando X es acetoxi, hacer reaccionar opcionalmente el producto resultante con un compuesto heterocíclico de la fórmula HS-Het en donde Het es como se ha definido antes.

10  
15 2a.- Un procedimiento según la reivindicación 1a, en donde X es SHet y Het es tetrazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,5,4-tiadiazolilo o 1,3,4-oxadiazolilo, cada uno no sustituido con uno o dos grupos metilo.

20 3a.- Un procedimiento según la reivindicación 1a, donde X es acetoxi.

4a.- Un procedimiento para preparar nuevas cefalosporinas.

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

25

12.3.77

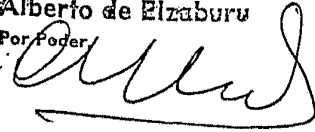
Esta Memoria consta de treinta hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16. MAR 1977

5

P.A.

Alberto de Elzaburu  
Por Poder



10

15

20

25

12.3.77  
JMM/.