

M-6-14542C
EX-JA-III

438.699

nº 438.699

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía, a
favor de:

MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.

entidad japonesa, domiciliada en No. 8,
Kyobashi 2-Chome, Chuo-Ku, Tokyo, Japón,
relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS
CEFALOSPORINICOS"

=====

Inventores: Fumio Kái, Toshinori Saito, Shigeo
Seki y Toyoaki Kawasaki

Prioridad: Solicitud de patente en Japón nº
69641/1974 de fecha 20 junio 1974.

Int. Cl.: 607D/AG 1K

Int. Cl.³ 607D 501/04, 501/56, AG 1K 31/545

MEMORIA DESCRIPTIVA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. CAMPO DE LA INVENCION

5. Esta invención se refiere a un procedimiento para producir nuevos antibióticos del tipo cefalosporina que tienen una excelente actividad antimicrobiana y una baja toxicidad. - - - - -

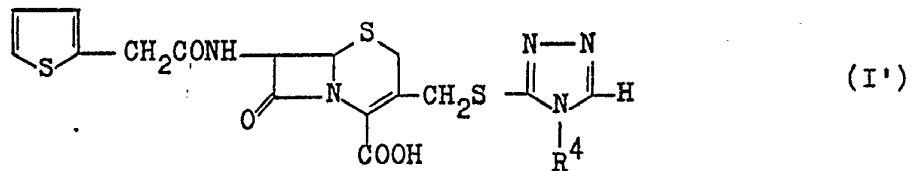
2. DESCRIPCION DE LA TECNICA ANTERIOR

10. Hasta ahora se conoce una gran variedad de antibióticos del tipo cefalosporina, como se describe por ejemplo en las publicaciones de patente japonesa 17.936/64, 26.972/64 y 12.136/71. Sin embargo, ninguna de estas referencias de la técnica anterior revela que los compuestos del tipo 3-(tiometilsubstituido)cefalosporina, que tienen
15. una porción 1,3,4-triazol substituida con un éster de ácido carboxílico como se define por medio de la fórmula (I) descritos en la presente, y que los compuestos del tipo 7-(2-tienilacetamido)cefalosporina que tienen una porción 1,3,4-triazol como se define por medio de la fórmula (I') descritos
20. en la presente, poseen una excelente actividad antimicrobiana y una baja toxicidad para el paciente a tratar. -

RESUMEN DE LA INVENCION

5. Como resultado de amplias investigaciones sobre la relación entre la estructura de los antibióticos del tipo cefalosporina y sus actividades antimicrobianas, tendentes a la producción de nuevos antibióticos de tipo cefalosporina que tengan una actividad antimicrobiana superior y una menor toxicidad que cualquiera de los antibióticos conocidos del tipo cefalosporina, se ha hallado que pueden producirse nuevos derivados de antibióticos del tipo cefalosporina substituyendo el grupo acetoximetilo en la posición 3 del anillo de cefem de los compuestos del tipo cefalosporina con un grupo mercaptosubstituido de compuestos 1,3,4-triazol como se describe posteriormente. - - - - -

10. Según ello, esta invención proporciona nuevos compuestos del tipo cefalosporina representados por las fórmulas (I) y (I') - - - - -

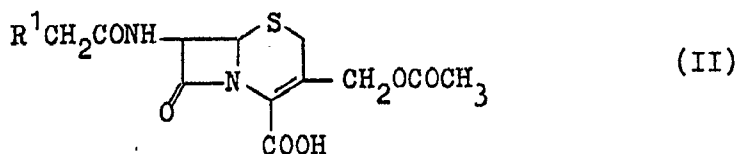


en donde R¹ representa un grupo fenilo, un grupo 2-tienilo

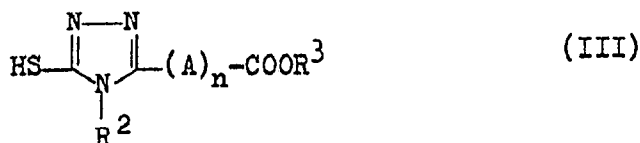
- o un grupo fenoxi; R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que puede estar substituido con un grupo fenilo, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un átomo de halógeno, o un grupo fenilo que puede estar substituido con uno o dos grupos elegidos de la clase compuesta por un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y que puede estar substituido con un grupo monoalquilamino que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en su porción alquilo, un grupo dialquilamino que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en cada una de sus porciones alquilo, un átomo de halógeno o un grupo fenilo que puede estar substituido con de uno a tres grupos elegidos de la clase compuesta por un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; R^4 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; A tiene hasta 15 átomos de carbono y representa un grupo alquileno de cadena recta o ramificada, un grupo alquenileno de cadena recta o ramificada o un grupo alcadienileno de cadena recta o ramificada o un grupo fenileno; R^4 representa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y n es 0 ó 1; o su sal. - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Según la invención, se proporciona un procedimiento

to para preparar los compuestos de tipo cefalosporina re-
presentados por las fórmulas (I) y (I') anteriores que com-
prende hacer reaccionar un compuesto del tipo cefalosporina
representado por la fórmula (II) - - - - -



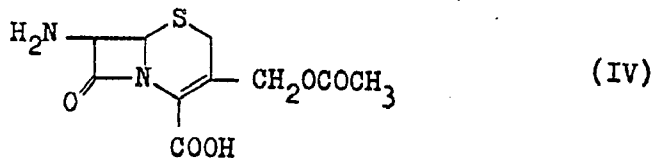
5. en donde R¹ es como se ha definido anteriormente, con un
compuesto 1,3,4-triazol representado por la fórmula (III)



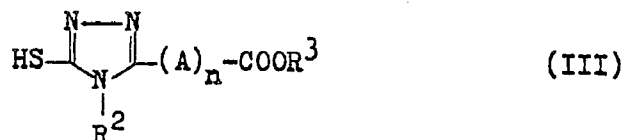
10. en donde R², R³, A y n son como se ha definido anteriormen-
te, o el correspondiente compuesto mercapturo del mismo, pa-
ra producir los compuestos de tipo cefalosporina de la fór-
mula (I) y, cuando n es 0 y R² representa un grupo alquilo,
descarboxilar opcionalmente los compuestos resultantes para
escindir el grupo -COOR³ a fin de formar los correspondien-
tes compuestos de tipo cefalosporina de la fórmula (I') y,
si es necesario, convertir el compuesto de la fórmula (I) o
15. (I') en su sal. - - - - -

Según otra realización de esta invención se pro-
porciona un procedimiento para preparar compuestos del tipo
cefalosporina representados por las fórmulas (I) y (I') an-

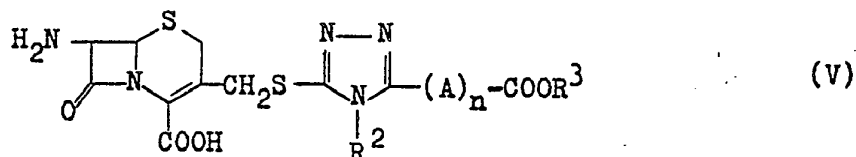
teriores, que comprende hacer reaccionar un ácido 7-aminocefalosporánico representado por la fórmula (IV) - - - - -



o su sal, con un compuesto 1,3,4-triazol representado por la fórmula (III) - - - - -



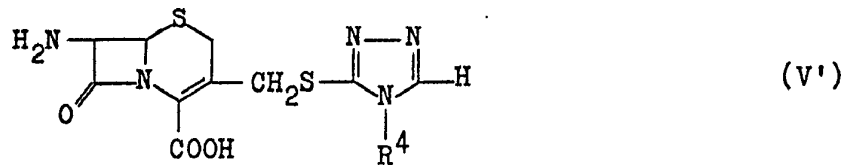
5. en donde R², R³, A y n son como se ha definido anteriormente, o su correspondiente compuesto mercapturo, para producir un compuesto representado por la fórmula (V) - - - - -



10. en donde R², R³, A y n son como se ha definido anteriormente, o su sal, o un derivado del mismo que tenga un grupo carboxilo bloqueado y entonces (1) acilar el compuesto resultante de la fórmula (V) con un derivado activo del ácido carboxílico representado por la fórmula (VI) - - - - -



- en donde R^1 es como se ha definido anteriormente, para producir los compuestos de tipo cefalosporina de la fórmula (I) y, cuando n es 0, R^1 es un grupo 2-tienilo y R^2 es un grupo alquilo, descarboxilar opcionalmente los compuestos de la fórmula (I) para escindir el grupo $-COOR^3$ a fin de formar los correspondientes compuesto del tipo cefalosporina de la fórmula (I') y, si es necesario, convertir el compuesto de la fórmula (I) o (I') en su sal, o (2) cuando n es 0, descarboxilar el compuesto resultante de la fórmula (V) para escindir el grupo $-COOR^3$ a fin de formar los correspondientes compuestos de la fórmula (V') - - - - -
- 5.
- 10.



- en donde R^4 es como se ha definido anteriormente, y acilar el compuesto resultante de la fórmula (V') con un derivado activo del ácido 2-tienilmetilcarboxílico representado por la fórmula (VI) - - - - -
- 15.



para formar los compuestos de tipo cefalosporina de la fórmula (I') y, si es necesario, convertir el compuesto de la fórmula (I) o (I') en su sal. - - - - -

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Se ha hallado además que los nuevos antibióticos del tipo cefalosporina que tienen la fórmula (I) anterior presentan un amplio espectro de actividad antimicrobiana

5. contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, particularmente las bacterias Gram-negativas contra las que se sabe que son eficaces muy pocos antibióticos del tipo cefalosporina, por ejemplo Proteus Vulgaris y Salmonella typhi y que estos nuevos compuestos del tipo cefalosporina son muy

10. estables y presentan una toxicidad extremadamente baja. La presente invención se realizó basándose en los anteriores hallazgos. - - - - -

Los nuevos antibióticos del tipo cefalosporina preparados según la presente invención pueden utilizarse en

15. forma de varias sales, preferentemente las formadas con metales alcalinos como sucede con los antibióticos conocidos del tipo cefalosporina. - - - - -

Estos compuestos, cuando se administran de la manera usual, es decir por vía oral, intravenosa o intramuscular como se emplean para fármacos antibióticos, presentan

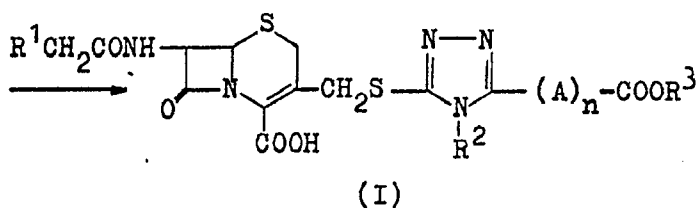
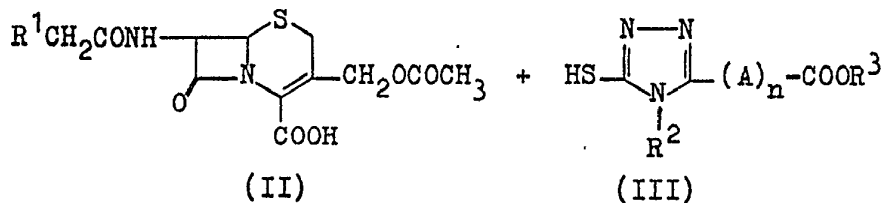
20. una actividad eficaz contra varias enfermedades infecciosas provocadas por bacterias Gram-negativas y Gram-positivas, especialmente los géneros Proteus y Salmonella, a un nivel de dosis diaria de unos 0,5 a 2,0 g por administración intravenosa y unos 1,0 a 3,0 g por administración oral, para

25.

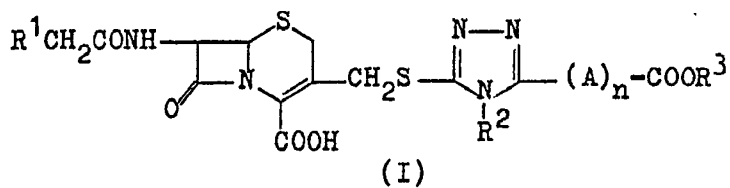
adultos (aproximadamente 50 a 70 kg): - - - - -

Los procesos de esta invención que pueden emplearse para producir los compuestos preparados según esta invención pueden ilustrarse por medio de los siguientes esquemas de reacción. Excepto que se indique de otra forma, R¹, R², R³, R⁴, A y n son como se ha definido anteriormente. - - -

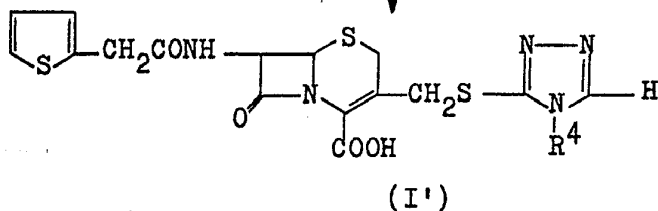
Proceso 1



Proceso 1-1

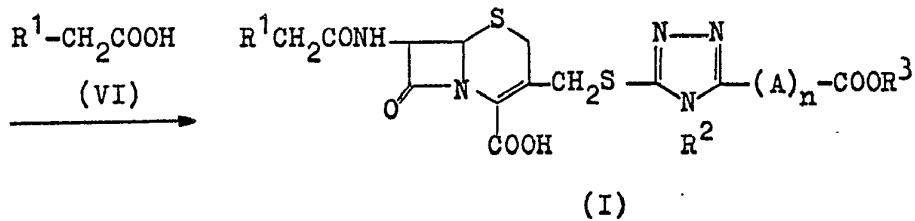
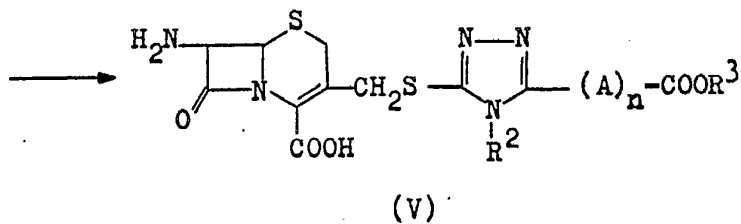
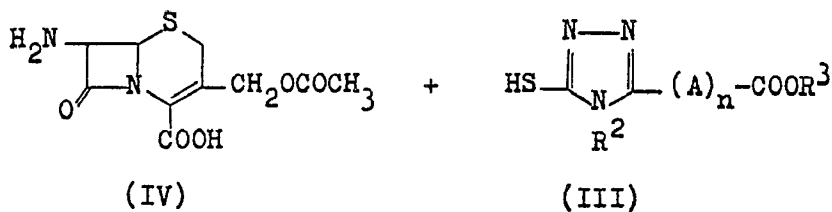


Descarboxilación*

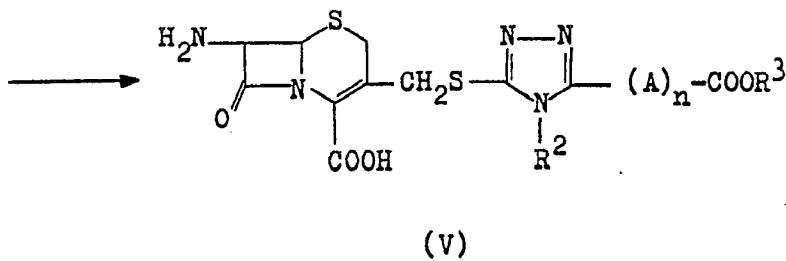
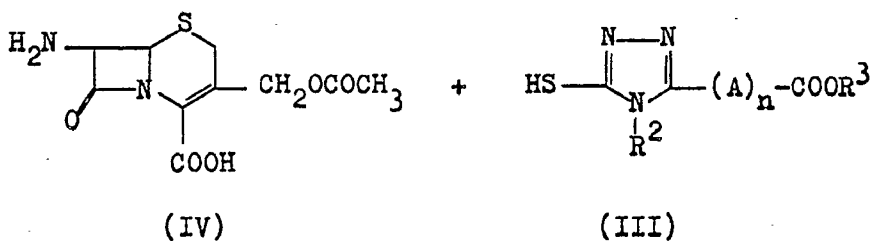


* Descarboxilación del compuesto de la fórmula (I) en donde n es 0, R¹ representa un grupo 2-tienilo y R² representa un grupo alquilo (es decir, es R⁴)

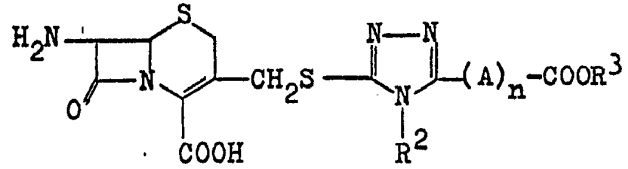
Proceso 2 (a)



Proceso 2 (b)

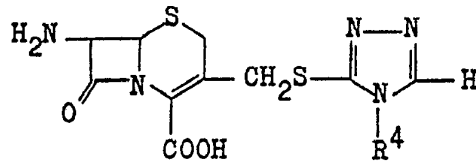


Proceso 2 (b)-1




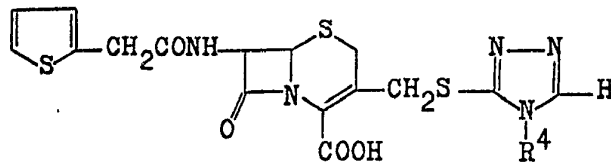
(V)

Descarboxilación*



(V')

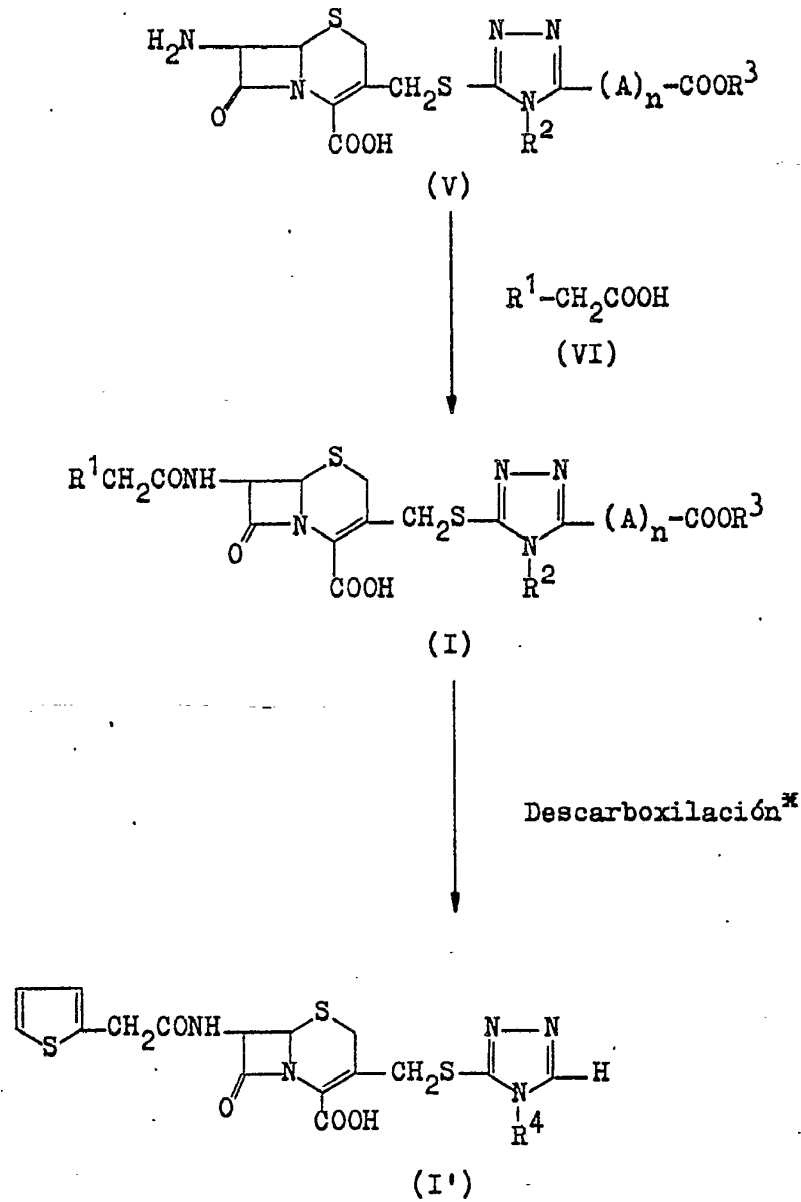
$\text{R}^1\text{CH}_2\text{COOH}$ (VI) (en donde R^1 es )



(I')

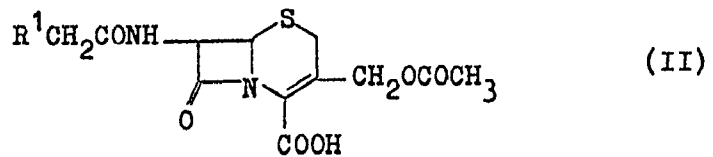
* Descarboxilación del compuesto (V)
en donde n es 0 y R^2 representa un grupo alquilo (es de
cir, es R^4)

Proceso 2 (b)-2

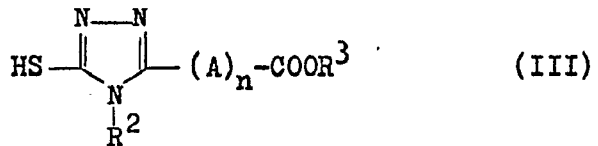


* Descarboxilación del compuesto de fórmula (I) en donde n = 0, R¹ = un grupo 2-tienilo, R² = un grupo alquilo (es decir, es R⁴)

Los compuestos representados por las fórmulas (I) y (I') a que se refiere la presente invención pueden prepararse haciendo reaccionar un antibiótico conocido del tipo cefalosporina representado por la fórmula (II) - - - - -



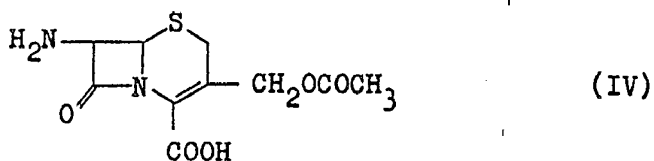
5. en donde R¹ representa un grupo fenilo, un grupo 2-tienilo o un grupo fenoxi, o una sal del mismo, con un compuesto 1,3,4-triazol representado por la fórmula (III) - - - - -



10. en donde R², R³, A y n son como se ha definido anteriormente, o el correspondiente compuesto mercapturo, para producir los compuestos de tipo cefalosporina de la fórmula (I) y, cuando n es 0 y R² representa un grupo alquilo, descarboxilar opcionalmente los compuestos resultantes para escindir el grupo -COOR³ a fin de formar los correspondientes compuestos del tipo cefalosporina de la fórmula (I') y, si es necesario, convertir el compuesto de la fórmula (I) o (I') en su sal. - - - - -
- 15.

El compuesto de la fórmula (II) que puede utilizarse en la presente invención puede obtenerse por medio de una

5. acilación tal como una fenilacetilación como se revela en J.D. Cocker et al., J. Chem. Soc., 1965, 5015, una 2-tienilacetilación como se revela en la publicación de la patente japonesa 26.972/64 y en J.D. Cocker et al., ibid, o una fenoxiacetilación, del grupo aminoprimario en la posición 7 de un ácido 7-aminocefalosporánico representado por la fórmula (IV) - - - - -



10. para producir, por ejemplo, ácido 7-fenilacetamidocefalosporánico y ácido 7-(2-tienilacetamido)cefalosporánico, etc. El material de partida de la fórmula (IV), es decir el ácido 7-aminocefalosporánico, se revela en las publicaciones de patente japonesa 29.854/64 y 40.899/70 y en la patente U.S. 3.594.371. - - - - -

15. Los ejemplos de los compuestos 1,3,4-triazol de la fórmula (III) que pueden utilizarse según la presente invención incluyen ácidos carboxílicos libres y sus ésteres y sales, por ejemplo ácidos 2-mercapto-1,3,4-triazol-5-carboxílicos, tales como ácidos (2-mercapto-1,3,4-triazol-5-il)alcanocarboxílicos, por ejemplo ácido 2-(2-mercapto-1,3,4-triazol-5-il)acético, ácido 3-(2-mercapto-1,3,4-triazol-5-il)propiónico y ácido 2-(2-mercapto-1,3,4-triazol-5-il)propiónico; ácidos 1-alkil-2-mercapto-1,3,4-triazol-5-carboxílicos, ácidos 2-(1-alkil-2-mercapto-1,3,4-triazol-5-il)acéticos,

20.

- ácidos 3-(1-alquil-2-mercapto-1,3,4-triazol-5-il)propiónicos, ácidos 2-(1-alquil-2-mercapto-1,3,4-triazol-5-il)propiónicos, ácidos 3-(1-alquil-2-mercapto-1,3,4-triazol-5-il)acéticos, ácidos 4-(1-alquil-2-mercapto-1,3,4-triazol-5-il)valeriánicos; ácidos 1-fenil(o fenilsubstituidos)-2-mercapto-1,3,4-triazol-5-carboxílicos tales como ácido 3-(2-mercapto-1,3,4-triazol-2-il)acrílico, ácidos 3-(2-mercapto-1-alquil-1,3,4-triazol-2-il)acrílicos, ácido 3- \int -fenil(o fenilsubstituido)-2-mercapto-1,3,4-triazol-2-il \int acrílico,
10. ácido 2- \int -fenil(o fenilsubstituido)-2-mercapto-1,3,4-triazol-5-il \int acético, ácidos 3- \int -fenil(o fenilsubstituido)-2-mercapto-1,3,4-triazol-5-il \int propiónicos, ácido 2- \int -fenil(o fenilsubstituido)-2-mercapto-1,3,4-triazol-5-il \int propiónico, ácido 3- \int -fenil(o fenilsubstituido)-2-mercapto-1,3,4-triazol-5-il \int butírico,
15. ácido 4- \int -fenil(o fenilsubstituido)-2-mercapto-1,3,4-triazol-5-il \int valeriánico, ácido 6-(1-metil-2-mercapto-1,3,4-triazol-5-il)caproico, ácido 6-(2-mercapto-1,3,4-triazol-5-il)caproico, ácido 13-(1-metil-2-mercapto-1,3,4-triazol-5-il)mirístico, ácido 11-(2-mercapto-1,3,4-triazol-5-il)-2-undecen-1-oico, ácido 5-(2-mercapto-1,3,4-triazol-5-il)-2,4-pentadien-1-oico, ácido 7-(1-metil-2-mercapto-1,3,4-triazol-5-il)heptan-1-oico, ácido 7-(2-mercapto-1,3,4-triazol-5-il)heptan-1-oico, ácido 7-(1-n-butil-2-mercapto-1,3,4-triazol-5-il)heptan-1-oico, ácido 5-(1-metil-2-mercapto-1,3,4-triazol-5-il)-3-penten-1-oico,
20. ácido 2-(1-metil-2-mercapto-1,3,4-triazol-5-il)propiónico, ácido 2-(2-mercapto-1,3,4-triazol-5-il)propiónico, ácido 3-(1-metil-2-mercapto-1,3,4-triazol-5-il)-2-buten-1-oico, ácido
- 25.

5. cos de los compuestos 1,3,4-triazol de la fórmula (III) incluyen alquilésteres inferiores, tales como metil-, etil- o propiléster, etc., dialquilaminoalquilésteres, tales como dimetilaminoetil- o dietilaminoetiléster, etc., bencilésteres substituidos o no substituidos, alcoxialquilésteres, tales como un metoximetil- o metoxietiléster, etc., y similares. - - - - -

10. En la presente invención, pueden también utilizarse compuestos mercapturo correspondientes a los compuestos 1,3,4-triazol de la fórmula (III). Estos compuestos mercapturo pueden obtenerse haciendo reaccionar el grupo -SH de los compuestos 1,3,4-triazol de la fórmula (III) con una base orgánica o inorgánica. Son ejemplos de bases adecuadas los hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido
15. sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, trietilamina, metóxido sódico, metóxido potásico y similares. - - - - -

20. La reacción entre los compuestos de la fórmula (II) y los compuestos 1,3,4-triazol de la fórmula (III) puede realizarse usualmente en una disolución, preferentemente en una disolución acuosa a un pH de unos 5 a 9 y, más preferentemente, en un disolvente tal como agua, acetona acuosa o un alcohol acuoso inferior que tenga de 1 a 4 átomos de
25. carbono, a una temperatura de unos 30° a 100°C y a un pH del orden de 5,5 a 8,0. Puede emplearse cualquier otro disolvente en esta reacción en tanto disuelva suficientemente los reaccionantes y no reaccione directamente con los

reaccionantes al pH de la mezcla de reacción empleada. - -

- En la anterior reacción, los compuestos de las fórmulas (II) y (III) (que son ambos ácidos carboxílicos) pueden utilizarse de manera general parcialmente o en la mayor parte en forma de una sal, tal como una sal de metal alcalino disuelta en un disolvente. La relación molar del compuesto de la fórmula (II) y del compuesto de la fórmula (III) puede oscilar entre unos 1:1 a 1:1,5. La conversión de parte o de la mayor parte de los compuestos de la fórmula (II) o (III) puede conducirse ya sea preparando previamente las sales de los compuestos de las fórmulas (II) y (III) y dispersando entonces las sales en un disolvente para la reacción o disolviendo o dispersando los compuestos de las fórmulas (II) y (III) en forma del ácido carboxílico libre en un disolvente y añadiendo una base orgánica o inorgánica a la disolución o dispersión resultante para ajustar el pH al valor deseado para la formación de sal, a lo que sigue el calentamiento de la disolución o dispersión. Las bases que pueden emplearse en la anterior formación de sal incluyen varios hidróxidos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, bicarbonatos de metales alcalinos, aminas orgánicas y similares. Los ejemplos de tales bases son hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, bifosfato sódico, bifosfato potásico o aminas terciarias, por ejemplo trietilamina, tributilamina y similares.-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Después de acabada la reacción, el producto de

reacción de la fórmula (I) puede aislarse de manera convencional, por ejemplo por precipitación fraccionaria, extracción con disolventes, cromatografía y similares. - - - - -

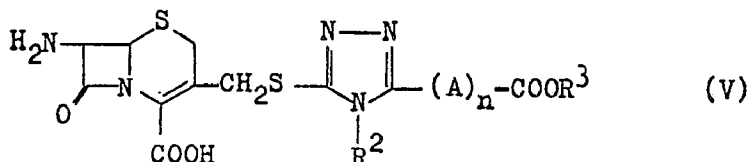
5. En esta reacción, cuando se hace reaccionar un éster activo o inactivo de ácido carboxílico de la fórmula (III), ya sea a pH relativamente alto o durante un largo período de tiempo, el derivado utilizado es, de hecho, hidrolizado en el sistema de reacción lo que origina la producción del compuesto de la fórmula (I) en que R³ es un átomo de hidrógeno. Es posible utilizar en esta reacción un derivado activo de ácido carboxílico de la fórmula (III) para aumentar la solubilidad del reaccionante en el disolvente, aumentando por ello la velocidad de reacción y el rendimiento de la misma. - - - - -

15. Los compuestos resultantes de la fórmula (I) pueden separarse y purificarse apropiadamente en forma del ácido bicarboxílico libre o una sal de un ácido monocarboxílico, un metal monoalcalino, un metal alcalinotérreo o una sal formada con varias aminas orgánicas. Si se desea, los obtenidos en forma de un ácido bicarboxílico libre o una sal de un ácido monocarboxílico pueden convertirse en sales por reacción con bases utilizadas normalmente de manera convencional. - - - - -

25. Alternativamente, los compuestos que tienen la fórmula (I) según la presente invención pueden prepararse haciendo reaccionar un ácido 7-aminocefalosporánico de la

fórmula (IV) o su sal con un compuesto 1,3,4-triazol de la fórmula (III), incluyendo el carboxilato y los compuestos mercapturo correspondientes, de una manera similar a la descrita anteriormente para obtener un compuesto de la fórmula (V) -----

5.



en donde R^2 , R^3 , A y n son como se ha definido anteriormente o sus derivados que tienen un grupo carboxilo bloqueado, tal como un éster, un anhídrido de ácido o un anhídrido mixto de ácido, que pueden entonces hacerse reaccionar con un derivado activo del ácido carboxílico representado por la fórmula (VI) -----

10.



en donde R^1 representa un grupo fenilo, un grupo 2-tienilo o un grupo fenoxi, como agente acilante y, cuando n es 0, R^1 es un grupo tienilo y R^2 es un grupo alquilo, el compuesto resultante de la fórmula (I) se descarboxila opcionalmente para obtener los compuestos de la fórmula (I'). -----

15.

Cuando el grupo carboxilo del compuesto de la fórmula (V) se bloquea en la formación del anhídrido mixto de ácido con un éster de sililo o ácido fosforoso (o el cloru-

ro de ácido o su éster), el grupo aminoprimario de la posición 7 del compuesto de la fórmula (V) es frecuentemente bloqueado como el correspondiente tipo silazano o tipo amida fosforosa. No obstante, la acilación del grupo aminoprimario en la posición 7 progresa suavemente hasta obtener el deseado compuesto de la fórmula (I). - - - - -

5. La reacción de acilación con el derivado de ácido carboxílico activo de la fórmula (VI) puede realizarse en un medio apropiado de reacción que puede elegirse según las propiedades de los reaccionantes empleados, por ejemplo agua, un disolvente orgánico acuoso o un disolvente orgánico anhidro. - - - - -

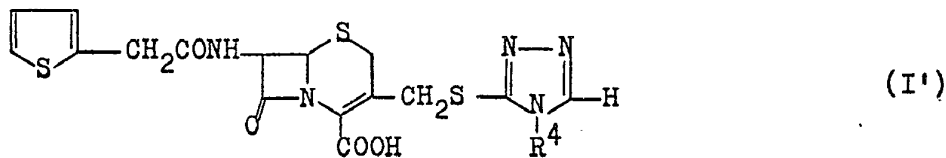
10. Los ejemplos de agentes de acilación que pueden utilizarse en la anterior acilación, es decir los derivados activos del ácido carboxílico de la fórmula R^1CH_2COOH (VI), son haluros de ácido, anhídridos de ácido, anhídridos mixtos de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos, ésteres activos con alcoholes, fenoles o tiofenoles que contienen grupos electrófilos, tales como un grupo nitro o un átomo de halógeno, en la molécula, amidas activas, por ejemplo el producto de adición del ácido carboxílico con una carbodiimida, tal como dicitclohexilcarbodiimida, pseudohaluros de ácido carboxílico, tales como azuro de ácido carboxílico, y similares. - - - - -

15. La acilación puede efectuarse ventajosamente de manera bien conocida por acilación de un ácido aminoprimario

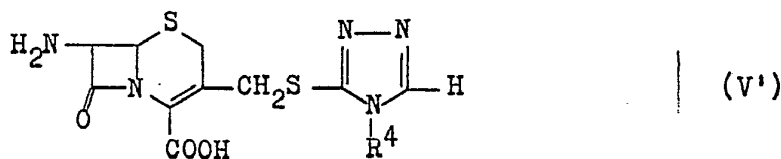
- con un agente usual de acilación. Por ejemplo, cuando se utiliza un cloruro de ácido como agente de acilación, la reacción puede realizarse usualmente añadiendo gradualmente de unos 1 a unos 3 moles del cloruro de ácido al sistema de reacción en un disolvente adecuado, tal como agua, acetona acuosa, cloroformo y diclorometano, en presencia de una base adecuada y a una temperatura de 0 a unos -10°C . El período de reacción varía según el tipo del derivado activo del ácido carboxílico de la fórmula (VI) pero, en general, oscila entre varios minutos y varias horas. El producto resultante de la fórmula (I) puede aislarse y purificarse de manera convencional, por ejemplo una técnica de precipitación fraccionaria o de extracción con disolventes y, si es necesario, puede convertirse en sales por reacción con una base usual, por ejemplo bicarbonato sódico o trietilamina bajo condiciones usuales. - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos que tienen las fórmulas (I) y (V) en que n es 0, R^1 es un grupo tienilo y R^2 es un grupo alquilo pueden además descarboxilarse para formar los compuestos representados por las fórmulas (I') y (V') - - - - -

20.



y



5. respectivamente, en que R^1 y R^4 son como se ha definido anteriormente. De estos compuestos de las fórmulas (I') y (V'), los compuestos de la fórmula (I') anterior son compuestos nuevos y debe entenderse que los procesos para producir los compuestos de las fórmulas (I') y (V') se hallan también incluidos dentro del alcance de la presente invención. - - - - -

10. Los compuestos de las fórmulas (I) o (V) en que n es 0, R^1 es un grupo tienilo y R^2 es un grupo alquilo pueden descarboxilarse selectivamente bajo condiciones extremadamente suaves para producir compuestos de las fórmulas (I') y (V') con alto rendimiento sin afectar adversamente porciones distintas del grupo carboxilo o del grupo éster $-COOR^3$ a escindir. - - - - -

15. De manera general, la descarboxilación anterior puede realizarse fácilmente en un corto período de tiempo, por ejemplo unos pocos minutos en un disolvente, preferentemente a un pH de unos 1 a unos 6 y a una temperatura del orden de la temperatura ambiente (por ejemplo de 20 a 30°C) a 100°C. En una realización particularmente preferida, un compuesto de la fórmula (I) o (V) en que n es 0, R^1 es un grupo tienilo y R^2 es un grupo alquilo en forma del ácido carboxílico libre, se disuelve o suspende en un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo acetona, un alcohol inferior que tenga de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metanol, etanol, isopropanol y similares, o un disolvente orgánico etéreo o agua o una mezcla de un disolvente orgánico y agua.

20.

25.

La disolución o suspensión resultante se deja reaccionar a una temperatura generalmente desde la temperatura ambiente a unos 60°C bajo presión reducida, pero pueden emplearse, si se desea, otras condiciones de reacción. Por ejemplo,

5. la reacción puede lograrse fácilmente ya sea empleando un catalizador adecuado, tal como carbón activo o paladio sobre carbón activo, ya sea permitiendo que el ácido carboxílico libre permanezca sólido bajo presión reducida, por ejemplo de unos 1 a 50 mmHg, o a presión normal. (Se ruega atención a la Nota de la página 50). - - - - -
- 10.

El proceso que hasta ahora se ha conocido para preparar los compuestos representados por las fórmulas (I') y (V') comprende, de manera general, hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (VIII) - - - - -



15. en donde R² es como se ha definido anteriormente, con un ácido 7-acilaminocefalosporánico o un ácido 7-aminocefalosporánico. Sin embargo, la solubilidad de los compuestos de la fórmula (VIII) anterior en un disolvente de reacción o su actividad como reactivo nucleófilo en una reacción de
20. sustitución en un grupo acetoxi es a veces relativamente baja. En tales casos, tienden a producirse reacciones secundarias desventajosas, tales como hidrólisis, durante la reacción, lo que hace que el producto se obtenga con baja pureza o bajo rendimiento. Por el contrario, el procedimien

- to según la presente invención parte de los compuestos de la fórmula (II), cuya solubilidad en agua es en general elevada y cuya actividad nucleófila es también elevada, eliminando por ello las desventajas anteriormente descritas que se hallan frecuentemente en el proceso convencional. Además, dado que la reacción de descarboxilación de los compuestos de las fórmulas (I) y (V) en que n es 0 y R^2 es un grupo alquilo tiene lugar de forma muy específica y cuantitativa, los compuestos deseados pueden obtenerse con alta pureza y con alto rendimiento. Además, el procedimiento de la presente invención es ventajoso porque la preparación de los compuestos de partida de la fórmula (II) es más beneficiosa industrialmente que la de los compuestos de partida de la fórmula (VIII) que se han utilizado en el proceso convencional.
5. Por ejemplo, cuando los compuestos de la fórmula (VIII) en que R^2 es un grupo metilo se purifican por recristalización, es difícil separar eficazmente las impurezas, tales como subproductos y similares, de los productos deseados y la recristalización debe repetirse muchas veces de modo que se obtengan productos que tengan una pureza satisfactoria como material de partida y además el rendimiento resultante es a veces extremadamente bajo, mientras que los compuestos de la fórmula (II) en que R^2 es un grupo metilo no tienen tal desventaja y, por el contrario, pueden prepararse fácilmente con alto rendimiento y alta pureza. - - - - -
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Los nuevos compuestos de la fórmula (I') preparados según la presente invención son útiles como antibióticos que poseen una potente actividad antimicrobiana contra

bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. - - - - -

5. Los nuevos compuestos que tienen la fórmula (V') pueden someterse a la reacción de acilación que ha sido descrita anteriormente con respecto a la preparación de los compuestos de la fórmula (I) a partir de los compuestos de la fórmula (V) por lo que se obtienen los nuevos compuestos de la fórmula (V'). Por ello, son también útiles como intermediarios para la preparación de los compuestos de la fórmula (V'). - - - - -

10. La presente invención se ilustrará ahora a título de referencia por medio de los siguientes ejemplos, pero éstos no deben entenderse como limitativos de la invención. En estos ejemplos, todas las partes, porcentajes, relaciones y similares lo son en peso, a menos que se indique de otra forma. - - - - -

15. Los espectros de RMN de los productos se analizaron utilizando la sal sódica de ácido 3-(trimetilsilil)propanosulfónico (DSS) como norma interna y se expresan en función del desplazamiento químico delta (ppm) basado en la señal del protón de metilo de DSS. - - - - -

EJEMPLO 1

Se disolvieron 12 ml de una disolución acuosa 0,5N de bicarbonato sódico en una mezcla de 836 mg de la sal sódica del ácido 7-(2-tienilacetamido)cefalosporánico, 480 mg

de 2-(2-mercapto-1,3,4-triazol-5-il)acetato y 5 ml de agua. La disolución resultante se calentó a una temperatura de 62° a 65°C durante 5,5 horas. Acabada la reacción, se añadieron a la mezcla de reacción 10 ml de hielo-agua y se añadieron lentamente 8 ml de HCl 1N bajo refrigeración, con hielo y agitación. La masa blanca precipitada se filtró y se lavó con agua. Inmediatamente después, se pulverizó el precipitado con una cantidad suficiente de éter de dietilo para obtener 810 ml de ácido 7-(2-tienilacetamido)-3-(5-carboximetil-1,3,4-triazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico como polvo blanco. - - - - -

Espectro RMN (D₂O-NaHCO₃-DSS) delta (ppm): 3,65 (singlete, 2H, -CH₂-COONa), 3,82 (singlete, 2H, -CH₂-CONH-), 5,0 (doblete, 1H, H en la posición 7, J = 5Hz).

Se suspendieron 200 mg del compuesto obtenido anteriormente en 3 ml de agua y se añadió una disolución acuosa 0,1N de hidróxido sódico a la suspensión en pequeñas porciones para ajustar el pH a 6,0. La disolución resultante se filtró a lo que siguió el secado bajo presión reducida a temperatura normal (es decir, unos 20-30°C) para obtener 210 mg de la sal sódica del ácido 7-(2-tienilacetamido)-3-(5-carboximetil-1,3,4-triazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico. - - - - -

lambda $\frac{H_2O}{max}$ = 234 - 236 m/ μ (E $\frac{1\%}{1cm}$ = 266)

II

Se disolvieron 500 mg del ácido 7-(2-tienilacetamido)-3-(5-carboximetil-1,3,4-triazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico así obtenido en un disolvente mixto de acetato de etilo, metanol y acetona (aproximadamente 1:1:5 en volumen). A la disolución resultante se le añadieron 2 ml de una disolución en acetona 1N de la sal potásica del ácido 2-etilhexanoico para formar un precipitado que entonces se filtró y se lavó con acetona para obtener 460 mg de la sal bipotásica del compuesto ácido dicarboxílico obtenido anteriormente. - - - - -

Se valoró la actividad antimicrobiana de la sal bipotásica así obtenida y los resultados fueron como sigue:

<u>Microorganismo de ensayo</u>	<u>Concentración inhibitoria mínima (CIM)</u> (gamma/ml)
<u>Escherichia coli</u>	6,25 (6,25)*
<u>Proteus vulgaris</u>	3,13 (2,5)
15. <u>Salmonella</u>	0,78 (3,13)

* A título de comparación, los valores entre paréntesis indican la CIM de la sal sódica del ácido 7-(2-tienilacetamido)cefalosporánico (a continuación ocurre lo mismo). -

Se determinaron los valores DE₅₀ de los compuestos anteriormente obtenidos por administración intravenosa de los compuestos a ratones que sufrían enfermedades infecciosas provocadas por varias bacterias y se compararon con los obtenidos utilizando antibióticos conocidos. Los resul-

tados obtenidos se indican en la tabla siguiente. - - - - -

T A B L A

Microorganismo de ensayo	DE ₅₀ (mg/kg)		
	Compuesto del Ejemplo 1	Cefaloti-na sódica	Cefazoli-na sódica
5. <u>Salmonella typhi</u> W-901-10	52 ^{***}	200	
<u>Proteus vulgaris</u> [*] C-73-9	7,3 ^{***}	14,0	18,5
10. <u>Salmonella enteritidis</u> No. 11	27 ^{***}	480	130
<u>Staphylococcus aureus</u> Smith S-424	8,5 ^{***}	19	

* cepas producidas a partir de cefalosporinasa

^{***} sal bipotásica

15. ^{***} sal bisódica

Además, se determinó la toxicidad aguda de los mismos compuestos de ensayo en ratones (DL₅₀) y los resultados obtenidos se indican en la tabla siguiente. - - - - -

T A B L A

DL ₅₀ (mg/kg)	Compuesto del Ejemplo 1 (sal bisódica)	Cefaloti-na sódica	Cefazoli-na sódica	Cefalo-ridina
	6300	5180	3130	3840

EJEMPLO 2

25. Se disolvieron 836 mg de la sal sódica del ácido 7-(2-tienilacetamido)cefalosporánico en 5 ml de agua y se

- añadieron a la disolución 520 mg de ácido 3-(2-mercapto-1,3,4-triazol-5-il)propiónico. La mezcla resultante se ajustó a un pH de 7,0 a 6,95 con 12 ml de una disolución acuosa 0,5N de bicarbonato sódico y entonces se calentó a una temperatura de 60° a 65°C en una atmósfera de nitrógeno durante un período de 6 horas. Acabada la reacción, la mezcla de reacción se aciduló fuertemente añadiendo 8,5 ml de HCl 1N mientras se refrigeraba con hielo con 5 ml de hielo-agua y se agitaba para precipitar cristales blancos que entonces se filtraron y se lavaron con agua. Inmediatamente después, los cristales se lavaron repetidamente con dietiléter para pulverizar los cristales. El polvo resultante se ajustó a un pH de 6 a 6,4 con una disolución acuosa 0,5N de bicarbonato sódico y se filtró. El filtrado se destiló bajo presión reducida a temperatura ambiente para eliminar agua hasta la sequedad a lo que siguió el secado sobre P₂O₅ como agente secante durante una noche para producir la sal bisódica del ácido 7-(2-tienilacetamido)-3- $\overline{5}$ -(2-carboxietil)-1,3,4-triazol-2-il $\overline{7}$ tiometil-3-cefem-4-carboxílico. Rendimiento 550 mg (50%). - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Espectro RMN (D₂O-DSS) delta (ppm): un multiplete simétrico del tipo A₂B₂ centrado a 2,81 (4H, -CH₂CH₂COONa), 3,86 (singlete, 2H, -CH₂COONa), 5,02 (doblete, 1H, 6-H, J = 4,5 Hz), 5,58 (doblete, 1H, 7-H, J = 4,5 Hz)

25.

Espectro de absorción UV: $\lambda_{\text{máx}}^{\text{H}_2\text{O}} = 233 - 236$
m/ μ (E_{1cm}^{1%} = 288)

II

La actividad antimicrobiana del producto fue como sigue: - - - - -

	<u>Microorganismo de ensayo</u>	<u>CIM</u> (gamma/ml)
	<u>Escherichia coli</u>	6,25
5.	<u>Proteus vulgaris</u>	0,20
	<u>Salmonella</u>	0,78

EJEMPLO 3

10. Siguiendo los mismos procesos que los descritos en el Ejemplo 2, se hicieron reaccionar 836 mg de sal sódica del ácido 7-(2-tienilacetamido)cefalosporánico y 560 mg de ácido 3-(2-mercapto-1-metil-1,3,4-triazol-5-il)propiónico para obtener 660 mg de la sal bisódica del ácido 7-(2-tienilacetamido)-3- β -(2-carboxietil)-1-metil-1,3,4-triazol-2-il γ tiometil-3-cefem-4-carboxílico (rendimiento 58%).

15. Espectro RMN (D_2O -DSS) delta (ppm): un multiplete simétrico del tipo A_2B_2 centrado a 2,82 (4H, $-CH_2-CH_2-COONa$), 3,87 (doblete, 2H, $-CH_2-CONH-$), 4,99 (doblete, 1H, 6-H, $J = 5Hz$) y 5,53 (1H, 7-H, $J = 5 Hz$)

20. Espectro de absorción UV: $\lambda_{max}^{H_2O} = 233 - 236$
m/ μ ($E_{1cm}^{1\%} = 288$)

La actividad antimicrobiana del producto fue como sigue: - - - - -

<u>Microorganismo de ensayo</u>	<u>CIM</u> (gamma/ml)
<u>Escherichia coli</u>	1,56
<u>Proteus vulgaris</u>	0,78
<u>Salmonella</u>	0,78

5.

EJEMPLO 4

Se disolvieron 358 mg de la sal sódica del ácido 7-(2-tienilacetamido)-cefalosporánico y 256 mg de ácido 3-(2-mercapto-1-fenil-1,3,4-triazol-5-il)propiónico en 5 ml de agua y 4,12 ml de una disolución acuosa 0,5N de bicarbonato sódico. La disolución resultante se calentó en un baño de agua a una temperatura de 63° a 65°C en una atmósfera de nitrógeno durante 4,5 horas. Acabada la reacción, se añadieron 5 ml de hielo-agua y 3 ml de HCl 1N a la mezcla de reacción mientras se refrigeraba con hielo y se agitaba para precipitar cristales blancos que entonces se filtraron y se lavaron con agua. Inmediatamente después, los cristales blancos se lavaron cuidadosamente con dietiléter para obtener 440 mg de ácido 7-(2-tienilacetamido)-3- $\sqrt{5}$ -(2-carboxi-etil)-1-fenil-1,3,4-triazol-2-il $\sqrt{7}$ tiometil-3-cefem-4-carboxílico (rendimiento 87,5%). - - - - -

El producto así obtenido se trató de la misma manera que la descrita en el Ejemplo 2 para obtener la sal bisódica. - - - - -

Espectro RMN (D₂O-DSS) delta (ppm): un multiplete

ancho simétrico centrado a 2,61 (4H, -CH₂-CH₂-COONa),
3,84 (singlete, 2H, -CH₂-CONH-), 4,92 (doblete, 1H,
7-H, J = 4,8 Hz). Espectro de absorción UV:
lambda_{resalte}^{H₂O} = cerca de 233 m/μ (E_{1cm}^{1%} = 265)

5. La actividad antimicrobiana del producto fue como sigue: - - - - -

<u>Microorganismo de ensayo</u>	<u>CIM</u> (gamma/ml)
<u>Escherichia coli</u>	25
<u>Proteus vulgaris</u>	1,56
<u>Salmonella</u>	25

10.

EJEMPLO 5

Se añadieron lentamente 836 mg de la sal sódica del ácido 7-(2-tienilacetamido)cefalosporánico y 520 mg de ácido 2-(2-mercapto-1-metil-1,3,4-triazol-5-il)acético a 5 ml de agua y 12 ml de bicarbonato sódico acuoso 0,5N y la disolución resultante se calentó en un baño de agua a una temperatura de 60° a 65°C en una atmósfera de nitrógeno durante 4,5 horas. Acabada la reacción, el producto de reacción se trabajó de la misma manera que la descrita en el Ejemplo 2 para obtener 714 mg de la sal bisódica del ácido 7-(2-tienilacetamido)-3-(5-carboximetil)-1-metil-1,3,4-triazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (rendimiento 64,5%).

20.

Espectro RMN (D₂O-DSS) delta (ppm): 3,59 (single-

te, 3H, -CH₃), 3,78 (singlete, 2H, -CH₂-COONa),
 3,88 (singlete, 2H, -CH₂-CONHO-), 5,02 (doblete,
 1H, 6-H, J = 5 Hz) y 5,55 (doblete, 1H, 7-H,
 J = 5 Hz)

5. Espectro de absorción UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}} = 233 - 236$
 m/μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 292$)

La actividad antimicrobiana del producto fue como sigue: - - - - -

	<u>Microorganismo de ensayo</u>	<u>CIM</u> (gamma/ml)
10.	<u>Escherichia coli</u>	3,13
	<u>Proteus vulgaris</u>	0,20
	<u>Salmonella</u>	0,78

EJEMPLO 6

15. Una disolución de 418 mg de ácido 7-(2-tienilacetamido)cefalosporánico y 218 mg de ácido 2-mercapto-1,3,4-triazol-5-carboxílico en 20 ml de agua se ajustó a un pH de 6,8 con una disolución acuosa 0,5N de bicarbonato sódico y se calentó a una temperatura de 60° a 63°C en una atmósfera de nitrógeno durante 10 horas mientras se agitaba, a lo que siguió el reposo para que se enfriara. La mezcla de reacción se refrigeró adicionalmente añadiendo 5 ml de hielo-agua y se agitó mientras se añadía HCl 1N para ajustar el pH a 1,8. Los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con agua y entonces se disolvieron en una mezcla de ace
- 20.
- 25.

II

5. tato de etilo, acetona y metanol. A la disolución resultante se le añadieron lentamente 2 ml de una disolución 1N de la sal potásica del ácido 2-etilhexanoico en acetona para producir un precipitado blanco, que entonces se filtró y se lavó con acetato de etilo obteniendo con ello 440 mg de la sal bisódica del ácido 7-(2-tienilacetamido)-3-(5-carboxi-1,3,4-triazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (rendimiento 85,75%).

10. Espectro RMN (D₂O-DSS) delta (ppm): 5,01 (doblete, 1H, 6-H, J = 4,8 Hz), 5,55 (doblete, 1H, 7-H, J = 4,8 Hz) y 3,84 (singlete, 2H, -CH₂-CONH-)
 Espectro de absorción UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}} = 233 - 236$ m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 304$)

15. La actividad antimicrobiana del producto fue como sigue:

<u>Microorganismo de ensayo</u>	<u>CIM</u> (gamma/ml)
<u>Escherichia coli</u>	6,25
<u>Proteus vulgaris</u>	0,20
<u>Salmonella</u>	3,13

20.

EJEMPLO 7

De la misma manera que la descrita en el Ejemplo 2, se hicieron reaccionar 418 mg de la sal sódica del ácido 7-(2-tienilacetamido)cefalosporánico y 312 mg del ácido

2-mercapto-1-metil-1,3,4-triazol-5-carboxílico para producir 520 mg de la sal bisódica del ácido 7-(2-tienilacetamido)-3-(5-carboxi-1-metil-1,3,4-triazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico. - - - - -

5. Espectro RMN (D_2O -DSS) delta (ppm): 3,66 (singlete, 3H, >N-CH₃), 5,02 (doblete, 1H, 6-H, J = 4,8 Hz) y 5,58 (doblete, 1H, 7-H, J = 4,8 Hz)
Espectro de absorción UV: $\lambda_{\text{máx}}^{H_2O} = 234 - 237$ m/ μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 322$).

10. La actividad antimicrobiana del producto fue como sigue: - - - - -

<u>Microorganismo de ensayo</u>	<u>CIM</u> (gamma/ml)
<u>Escherichia coli</u>	1,56
<u>Proteus vulgaris</u>	0,39
15. <u>Salmonella</u>	0,78

EJEMPLO 8

20. De la misma manera que la descrita en el Ejemplo 2, se hicieron reaccionar 418 mg de la sal sódica del ácido 7-(2-tienilacetamido)cefalosporánico y 265 mg de ácido 2-mercapto-1-fenil-1,3,4-triazol-5-carboxílico para obtener la sal bisódica del ácido 7-(2-tienilacetamido)-3-(5-carboxi-1-fenil-1,3,4-triazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico.

Espectro RMN (D_2O -DSS) delta (ppm): 4,76 (doblete,

1H, 6-H, J = 4,6 Hz), 5,54 (doblete, 1H, 7-H, J = 4,6 Hz) y 3,80 (singlete, 2H, -CH₂-CONH-)

Espectro de absorción UV: $\lambda_{\text{resalte}}^{\text{H}_2\text{O}} = 235$ m/ μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 300$)

5. La actividad antimicrobiana del producto fue como sigue: - - - - -

<u>Microorganismo de ensayo</u>	<u>CIM</u> (gamma/ml)
<u>Escherichia coli</u>	25
<u>Proteus vulgaris</u>	0,78
<u>Salmonella</u>	12,5

10.

EJEMPLOS 9 A 13

De la misma manera que la descrita en el Ejemplo 2, se hizo reaccionar la sal sódica del ácido 7-(2-tienil-acetamido)cefalosporánico con los distintos compuestos tiol de la fórmula (II) como se indica en la Tabla I siguiente para obtener los compuestos deseados de la fórmula (I) como se indica en la Tabla I siguiente. - - - - -

15.

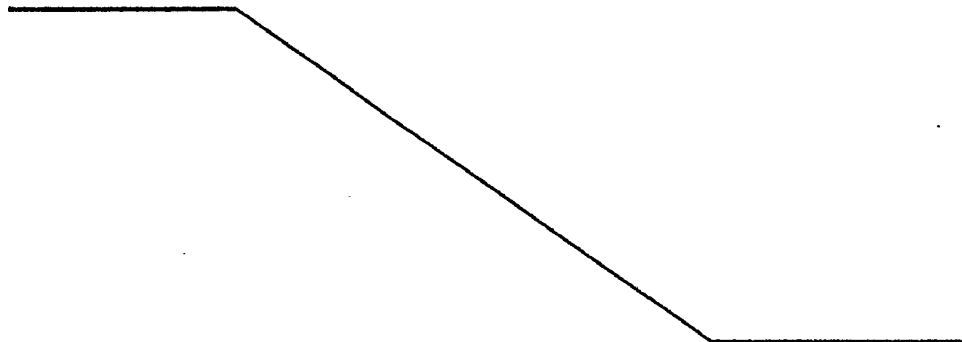


Table I

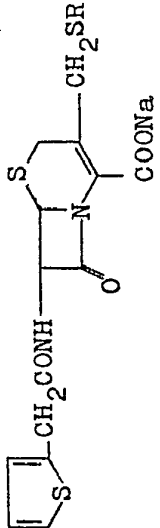
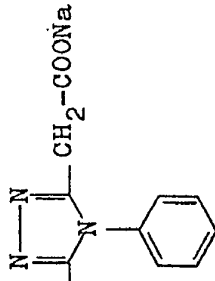
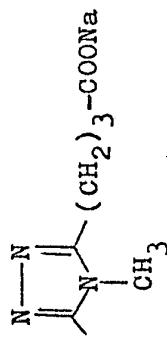
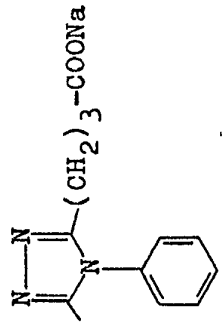
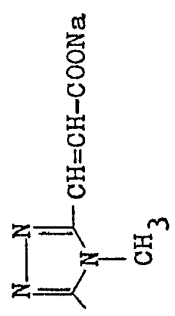
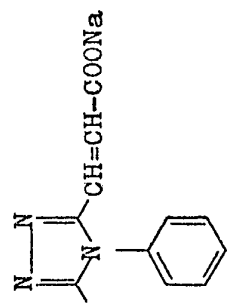
Ejemplo No.	Compuesto de fórmula (I)	Rendimiento (%)	Espectro absorción UV	Espectro RMN (D ₂ O-DSS), delta (ppm)
	 <p style="text-align: center;">R</p>		<p>lambda H₂O max (m/μ)</p> <p>(E 1% 1 cm)</p>	<p>H en la posición 6 H en la posición 7</p> <p>Doblete (J=Hz) Doblete (J=Hz)</p>
9		88,4	236 - 237 (318)	5,14 (J=4,9Hz)
10		74,3	240 (275)	5,58 (J=4,7Hz)

Tabla I (continuación)

11		89,1	234 - 235 (250)	4,88	5,52 (J=4,6Hz)
12		86,5	241 - 242 (332)	5,00	5,53 (J=4,8Hz)
13		86,3	233 - 234 (314)	4,88	5,53 (J=4,8Hz)

II

EJEMPLOS 14 A 17

- Se suspendieron 5,44 g de ácido 7-aminocefalospo
ránico en 50 ml de cloroformo anhidro y se añadieron, gota
a gota, 4 g de trietilamina disueltos en 10 ml de clorofo
5. mo anhidro a la suspensión resultante mientras se enfriaba
(0°C) y se agitaba. A la mezcla enfriada a -5°C se le aña
dieron gota a gota 3,75 g de cloruro de fenoxiacetilo di
sueltos en 20 ml de cloroformo anhidro bajo agitación vigo
rosa. La agitación se prosiguió aún a -5°C durante 1 hora y
10. luego a 20°C durante 2 horas y la mezcla se virtió en 100
ml de hielo-agua a lo que siguió agitación vigorosa. La ca
pa acuosa de la mezcla se ajustó a un pH de 7,5 y el cloro
formo se destiló a una temperatura inferior a 40°C bajo pre
sión reducida. Se añadieron a la mezcla 100 ml de acetato
15. de etilo y la capa acuosa se ajustó a pH 1,8 con HCl dilui
do, bajo agitación. La capa de acetato de etilo se separó y
se lavó con agua añadiéndosele una disolución acuosa 0,5N
de bicarbonato sódico, a lo que siguió la agitación cuidada
20. sa para ajustar el pH de la capa acuosa a 6,2. Entonces la
capa acuosa se separó y se liofilizó para obtener 5,0 g de
la sal sódica del ácido 7-(fenoxiacetamido)cefalosporánico.

- Espectro RMN (D₂O-DSS delta (ppm): 2,10 (simple
te, 3H, -O-COCH₃), 3,17 y 3,58 (cuarteto AB, 2H,
2-CH₂, J_{AB} = 17Hz), 4,60 (simplete, 2H, -O-CH₂-
25. CONH-), 5,075 (doblete, 1H, 6-H, J = 4,8Hz), 5,73
(doblete, 1H, 7-H, J = 4,8Hz) y 6,87-7,45 (multi
plete, 5H, protón del anillo de benceno). - - - -

5. De la misma manera que la descrita en el Ejemplo 2 se hizo reaccionar la sal sódica del ácido 7-(fenoxiacetamido)cefalosporánico obtenida anteriormente con varios compuestos 1,3,4-triazol de la fórmula (III) como se indica en la Tabla II siguiente para obtener el compuesto deseado de la fórmula (I) como se indica en la Tabla II siguiente.

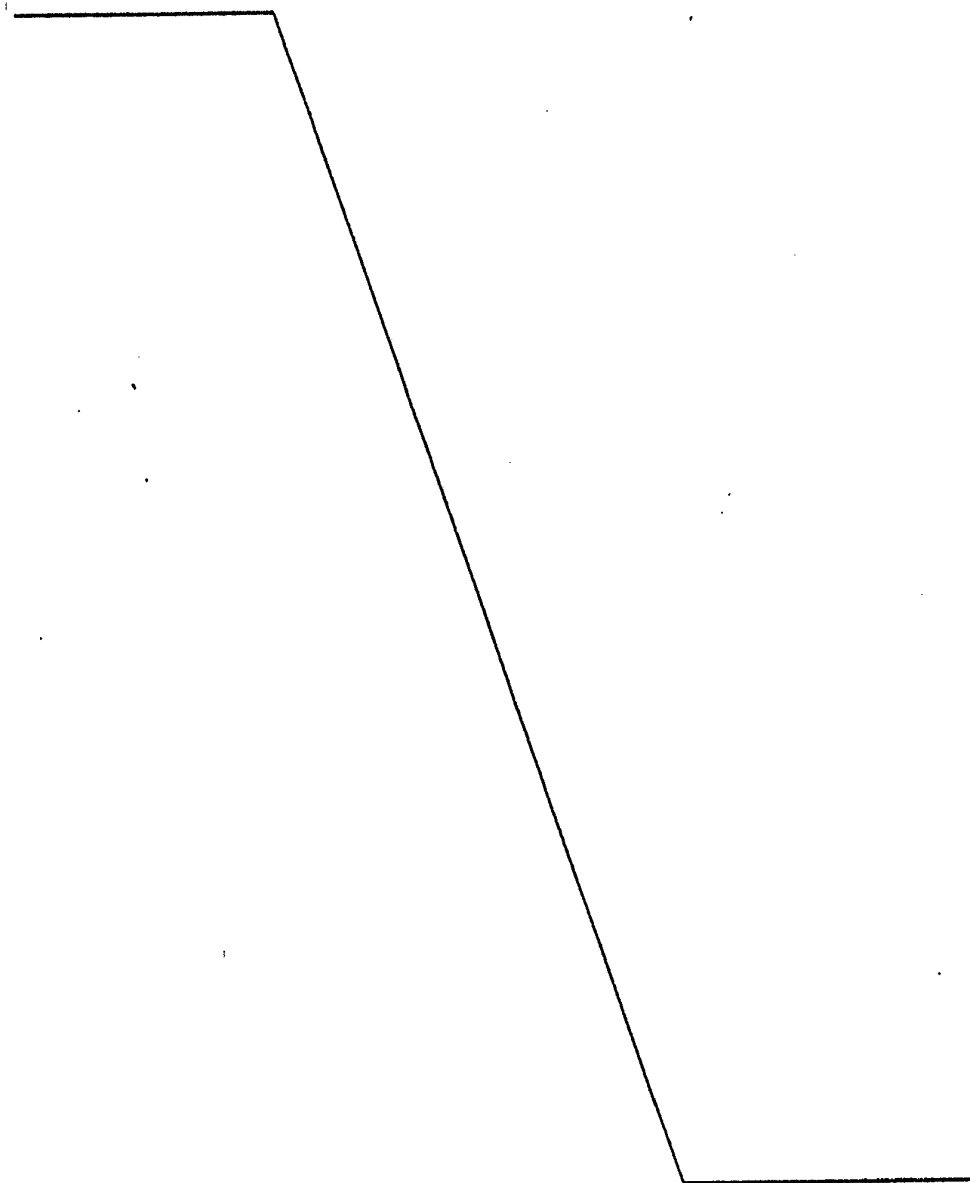


Tabla II

Ejemplo No.	Compuesto de fórmula (I)	Rendimiento (%)	Espectro absorción UV		Espectro RMN (D ₂ O-DSS), delta (ppm)	
			Lambda H ₂ O máx (m μ)	(E 1%) 1cm	H en la posición 6	H en la posición 7
14		81,0	267 - 268 m μ (198)		Doblete (J=Hz)	Doblete (J=4,8Hz)
15		77,0	262 m μ (192) 267 - 268 m μ		Doblete (J=4,8Hz)	5,635 (J=4,8Hz)
16		73,5	264 m μ (180) 267 - 268 m μ (181)		Doblete (J=4,7Hz)	5,70 (J=4,7Hz)
17		43,4	249,5 m μ (205)		Doblete (J=4,8Hz)	5,61 (J=4,8Hz)

II

EJEMPLOS 18 A 21

- Se suspendieron 2,72 g del ácido 7-aminocefalospo-
ránico en 30 ml de cloroformo anhidro y la suspensión se en-
frió a 0°C. Se añadieron a la suspensión 2,20 g de trietil-
amina mientras se agitaba, a lo que siguió enfriamiento a
-5°C. Entonces se añadieron gota a gota a la mezcla, mien-
tras se agitaba cuidadosamente, 1,85 g de cloruro de fenil-
acetato disueltos en 10 ml de cloroformo anhidro. La agita-
ción prosiguió aún a -5°C durante 1 hora y luego a tempera-
tura ambiente durante 2 horas y la mezcla enfriada se vir-
tió en 50 ml de hielo-agua. La capa acuosa de la mezcla re-
sultante se ajustó a un pH de 7,5 mientras se agitaba cuida-
dosamente y el cloroformo se destiló a una temperatura infe-
rior a 40°C bajo presión reducida. Se añadieron 50 ml de
acetato de etilo a la disolución acuosa resultante y la ca-
pa acuosa se ajustó a pH 1,8 con HCl diluido, bajo agita-
ción. La capa de acetato de etilo se separó y se lavó con
agua. Se le añadió una disolución acuosa 0,5N de carbonato
sódico, a lo que siguió la agitación cuidadosa para ajustar
el pH de la capa acuosa a 6,0. La capa acuosa se separó y
se liofilizó obteniendo con ello 3,76 g de la sal sódica
del ácido 7-(fenilacetamido)cefalosporánico. - - - - -

- Espectro RMN (D₂O-DSS) delta (ppm): 2,10 (single-
te, 3H, -O-COCH₃), 3,31 y 3,68 (cuarteto AB, 2H,
2-CH₂, J_{AB} = 18Hz), 3,71 (singlete, 2H, C₆H₅-CH₂-
CONH-), 5,10 (doblete, 1H, 6-H, J=4,7Hz), 5,65
(doblete, 1H, 7-H, J=4,7Hz), 7,42 (singlete, 5H,

protón del anillo de benceno) y 4,95 y 4,71 (doblete, 2H, 3-CH₂O, J=13Hz).

5. De la misma manera que la descrita en el Ejemplo 2, se hizo reaccionar la sal sódica del ácido 7-(fenilacetamido)cefalosporánico obtenida anteriormente con los distintos derivados 1,3,4-triazol como se indica en la Tabla III siguiente para obtener los compuestos deseados de la fórmula (I) como se indica en la Tabla III siguiente. - - - - -

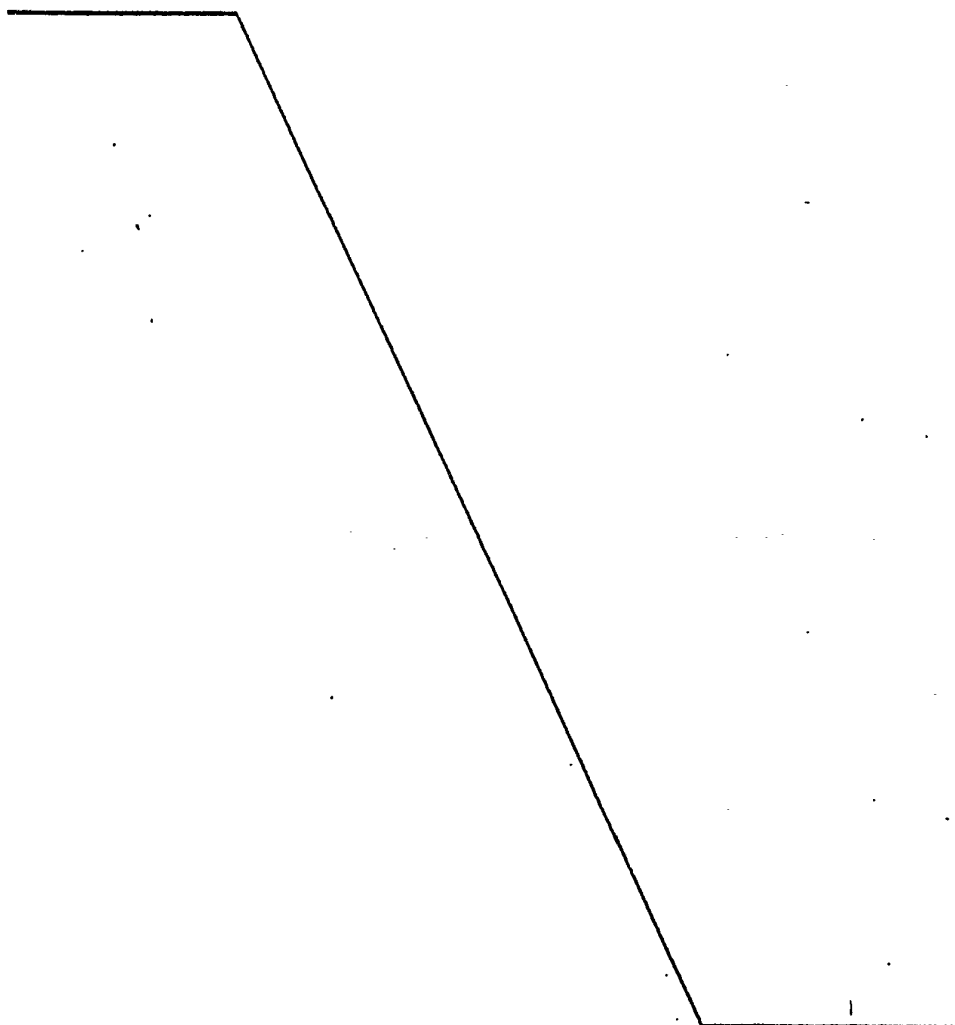
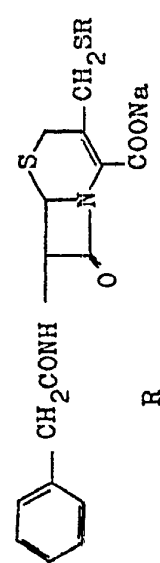
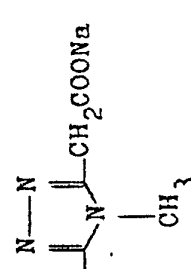
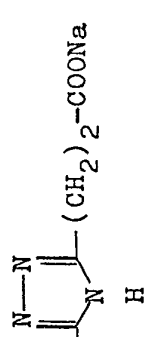
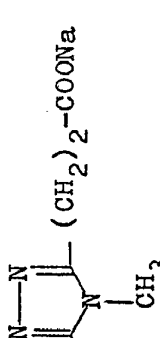


TABLA III

Ejemplo No.	Compuesto de fórmula (I)	Rendimiento (%)	Espectro absorción UV	Espectro RMN (D_2O -DSS), delta (ppm)
			Lambda H_2O máx (m/ μ)	H en la posición 6 H en la posición 7
			(E 1 % cm)	Doblete (J=Hz) Doblete (J=Hz)
18		84,9	240 m/ μ	5,02 (J= 5,0) 5,61 (J=5,0)
19		50,0	242	5,03 (J=4,6) 5,57 (J=4,6)

..../....

Tabla III (continuación)

20	 <chem>C1=CN=CN=C1CC(=O)O</chem>	90,9	240 m μ (218)	5,00 (J=4,9)	5,60 (J=4,9)
	 <chem>C1=CN(C)C=C1CC(=O)O</chem>	44,7	241 m μ	5,03 (J=4,9)	5,56 (J=4,9)

II

EJEMPLO 22

- Se añadieron gota a gota 2 mg de HCl N a 4 mg de una disolución acuosa que contenía 539 mg de la sal bisódica del ácido 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-carboxi-1-metil-1,3,4-triazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico preparada
5. como se ha descrito en el Ejemplo 7 mientras se enfriaba con hielo y se agitaba. El precipitado blanco así formado se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de agua e inmediatamente después se disolvió en 4 ml de acetona. A la disolución resultante se le añadió una pequeña cantidad de
10. carbón activado y la mezcla se agitó durante un momento a lo que siguió filtración. El filtrado se destiló a temperatura inferior a 30°C bajo presión reducida para eliminar el disolvente y el residuo se disolvió en etanol. La disolución resultante se ajustó a un pH de 6 con una disolución
15. acuosa 0,5N de bicarbonato sódico y entonces se concentró a una temperatura inferior a 30°C y se añadió luego etanol para precipitar la sal sódica del ácido 7-(2-tienilacetamido)-3-(1-metil-1,3,4-triazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico. El precipitado así obtenido se enfrió lo suficiente y
20. se filtró y se lavó con etanol para obtener 403 mg del producto (rendimiento 85%). Además se recuperaron de las aguas madres 20 mg del producto deseado. El rendimiento total resultó ser del 89,5%. - - - - -
25. Espectro RMN (D₂O-DSS) delta (ppm): 3,70 (singlete, 3H, N-CH₃), 3,88 (singlete, 2H, -CH₂-CONH-), 5,02 (doblete, 1H, 6-H, J=5,0 Hz), 5,56 (doblete,

II .

1H, 7-H, J=5,0 Hz) y 8,50 (singlete, 1H, protón del anillo de triazol)

La actividad antimicrobiana del producto fue como sigue: - - - - -

5.	<u>Microorganismo de ensayo</u>	<u>CIM (gamma/ml)</u>
	<u>Escherichia coli</u>	6,25
	<u>Proteus vulgaris</u>	50
	<u>Salmonella</u>	1,56
	<u>Staphylococcus aureus</u>	0,78
10.	<u>Pseudomonas aeruginose</u>	1,56
	<u>Kurebusiera pneumonia</u>	0,78

EJEMPLO 23

De la misma manera que la descrita en el Ejemplo 22, se obtuvieron 412 mg de la sal sódica del ácido 7-(2-tienilacetamido)-3-(1,3,4-triazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico partiendo de 525 mg de la sal bisódica del ácido 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-carboxil-1,3,4-triazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico preparado como se ha descrito en el Ejemplo 6 (rendimiento 90%). - - - - -

20. Espectro RMN (D₂O-DSS) delta (ppm): 3,81 (singlete, 2H, -CH₂-CONH-), 4,04 (singlete amplio, 2H, -CH₂S-), 4,96 (doblete, 1H, 6-H, J=4,8 Hz), 5,525 (doblete, 1H, 7-H, J=4,8 Hz) y 8,22 (singlete, 1H, protón del anillo de triazol).

II

La actividad antimicrobiana fue como sigue: - - -

<u>Microorganismo de ensayo</u>	<u>CIM</u> (gamma/mg)
<u>Escherichia coli</u>	12,5
<u>Proteus vulgaris</u>	25
5. <u>Salmonella</u>	6,25
<u>Staphylococcus aureus</u>	0,20

EJEMPLO 24

De la misma manera que la descrita en el Ejemplo 22, se obtuvieron 505 mg de la sal sódica del ácido 7-(2-tienilacetamido)-3-(1-fenil-1,3,4-triazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico, partiendo de 602 mg de la sal bisódica del ácido 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-carboxi-1-fenil-1,3,4-triazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico preparada como se ha descrito en el Ejemplo 8 (rendimiento 94%). - - - - -

15. Espectro RMN (DMSO-d6-TMS) delta (ppm): 3,56 (singlete amplio, 2H, 2-CH₂), 3,76 (singlete, 2H, -CH₂-CONH-), 4,96 (doblete, 1H, 6-H, J=5,0 Hz), 5,63 (doble doblete, 1H, 7-H), 8,85 (singlete, 1H, protón del anillo de triazol) y 9,13 (doblete, 1H, -CONH-, J=8 Hz).

20.

La actividad antimicrobiana fue como sigue: - - -

<u>Microorganismo de ensayo</u>	<u>CIM</u> (gamma/mg)
<u>Escherichia coli</u>	25
<u>Proteus vulgaris</u>	100
<u>Salmonella</u>	12,5
5. <u>Staphylococcus aureus</u>	0,2

10. NOTA: Aunque el procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula (I') se revela en la presente con respecto a la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula (I') por medio de la descarboxilación de los compuestos de la fórmula (I) en que n es 0, R¹ es un grupo tienilo y R² es un grupo alquilo, o de los compuestos de la fórmula (V) en que n es 0 y R² es un grupo alquilo, debe observarse que la descarboxilación es aplicable en general a los compuestos de la fórmula (I) o (V) en que n es 0 por lo que el grupo -(A)_n-COOR³ puede escindirse para formar los correspondientes compuestos descarboxilados. - - - - -

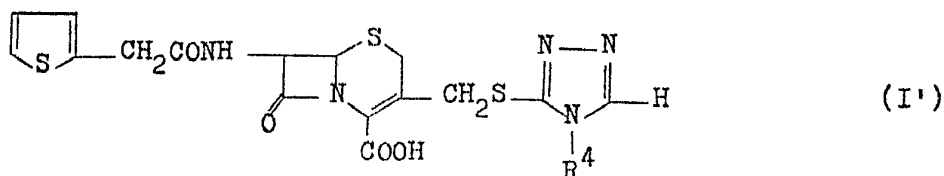
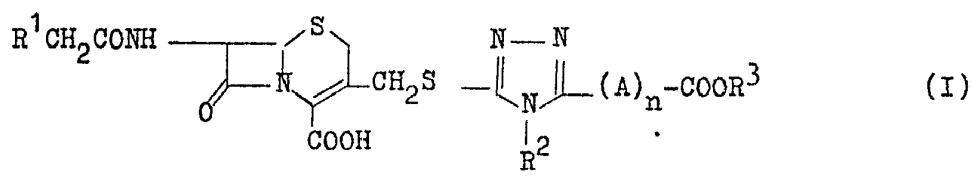
20. Si bien la invención se ha descrito en detalle y con referencia a realizaciones preferidas de la misma, resultará evidente para los entendidos en la técnica que pueden realizarse varios cambios y modificaciones sin salir de su espíritu y alcance. - - - - -

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - -

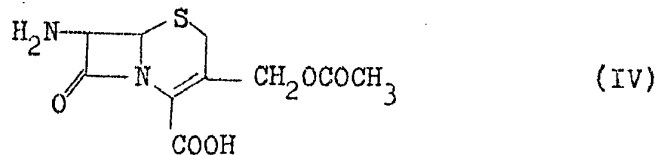
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar compuestos cefalosporínicos, representados por las fórmulas (I) y (I') - - - -

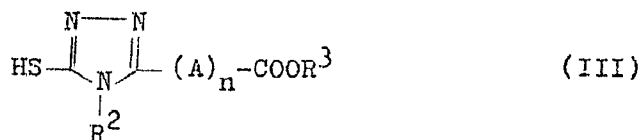


- en donde R¹ representa un grupo fenilo, un grupo 2-tienilo o un grupo fenoxi; R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que puede estar substituido con un grupo fenilo, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un átomo de halógeno o un grupo fenilo que puede estar substituido con uno o dos grupos elegidos de la clase compuesta por un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que puede estar substituido con un grupo monoalquilamino que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en su porción alquilo, un grupo dialquilamino que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en cada una de sus porciones alquilo, un átomo de halógeno o un grupo fenilo que puede estar substituido con de uno a tres grupos elegidos de la clase compuesta por un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilo que tiene

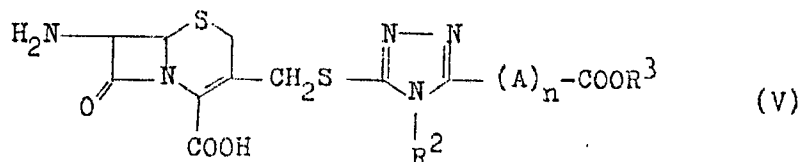
representado por la fórmula (IV) -----



o su sal, con un compuesto 1,3,4-triazol representado por la fórmula (III) -----



en donde R^2 , R^3 , A y n son como se ha definido anteriormente,
 5. o su correspondiente compuesto mercapturo, para producir un compuesto representado por la fórmula (V) -----

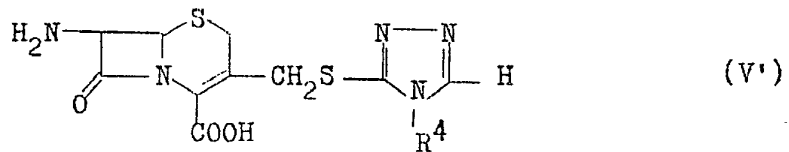


en donde R^2 , R^3 , A y n son como se ha definido anteriormente,
 o su sal, o un derivado del mismo que tenga un grupo carboxilo bloqueado y acilar el compuesto de la fórmula (V) con un derivado activo de un derivado de ácido carboxílico representado por la fórmula (VI) -----



en donde R^1 es como se ha definido anteriormente, para producir los compuestos de tipo cefalosporina de la fórmula (I) y, cuando n es 0, R^1 es un grupo 2-tienilo y R^2 es un grupo alquilo, descarboxilar opcionalmente los compuestos de la fórmula

- (I) para escindir el grupo $-\text{COOR}^3$ a fin de formar el correspondiente compuesto cefalosporínico de la fórmula (I') y, si es necesario, convertir los compuestos de la fórmula (I) o (I') en su sal, descarboxilar el compuesto resultante de la fórmula (V) para escindir el grupo $-\text{COOR}^3$ a fin de formar los correspondientes compuestos de la fórmula (V') - - - - -



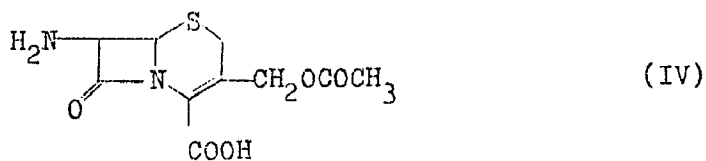
- en donde R^4 es como se ha definido anteriormente, y acilar el compuesto resultante de la fórmula (V') con un derivado activo del ácido 2-tienilmetilcarboxílico representado por la fórmula (VI) - - - - -



- para formar los compuestos cefalosporínicos de la fórmula (I'); y, si es necesario, convertir el compuesto de la fórmula (I) o (I') en su sal; y, para obtener el compuesto representado por la fórmula (I'), en donde R^4 representa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, descarboxilar un compuesto cefalosporínico representado por la fórmula (I), en donde n es 0; R^1 representa un grupo 2-tienilo; R^2 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que puede estar substituido con un grupo monoalquilamino que tiene de 1 a 4 átomos de

- carbono en su porción alquilo, un grupo dialquilamino que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en cada una de sus porciones alquilo, un átomo de halógeno o un grupo fenilo que puede estar substituido con de uno a tres grupos elegidos de la clase compuesta por un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y A representa un grupo alquilenno de cadena recta o ramificada, un grupo alquenileno de cadena recta o ramificada, un grupo alcadienileno de cadena recta o ramificada o un grupo fenileno. - - - - -
- 5.
- 10.

- 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque incluye producir el compuesto cefalosporínico representado por la fórmula (II) por acilación del grupo amino primario en la posición 7 de un ácido 7-aminocefalosporínico (o su carboxilato) representado por la fórmula (IV) - - -
- 15.



- 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque dicho ácido 7-aminocefalosporínico es ácido 7-(2-tienilacetamido)cefalosporínico o ácido 7-fenilacetamidocefalosporínico. - - - - -
- 20.
- 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho compuesto 1,3,4-triazol es un ácido 2-mercapto-1,3,4-triazol-5-il-alcano (o alqueno)carboxílico, un ácido 2-mercapto-1,3,4-triazol-5-il-carboxílico o su derivado

1-alquilo o 1-fenilo (o fenilsubstituido). - - - - -

5. 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho carboxilato del compuesto 1,3,4-triazol representado por la fórmula (III) es un alquiléster inferior, un dialquilaminoalquiléster, un benciléster, un benciléster substituido o un alcoxialquiléster del compuesto 1,3,4-triazol representado por la fórmula (III). - - - - -

10. 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque incluye producir el correspondiente compuesto mer capturo del compuesto 1,3,4-triazol representado por la fórmula (III) por reacción del grupo -SH de dicho compuesto 1,3,4-triazol representado por la fórmula (III) con una base. - - - - -

7.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque dicha base es una base orgánica o inorgánica. - - - - -

15. 8.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque dicha reacción se realiza en un disolvente y a un pH de unos 5 a 9. - - - - -

20. 9.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque dicho disolvente es agua, acetona acuosa o un alcohol inferior acuoso y dicha reacción se realiza a un pH de 5,5 a 8,0 a una temperatura de unos 30° a 100°C. - - - - -

25. 10.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque dicho derivado de dicho compuesto de la fórmula (V) es un éster, un anhídrido de ácido o un anhídrido mixto de ácido de dicho compuesto de la fórmula (V). - - - - -

11.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque dicha acilación se realiza en agua, un disolvente acuoso o un disolvente orgánico. - - - - -

5. 12.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque dicho derivado activo de ácido carboxílico es un haluro de ácido, un anhídrido de ácido, un anhídrido mixto de ácido orgánico o inorgánico, un éster activo con un alcohol un fenol o un tiofenol que contiene un grupo electrófilo o una amida activa. - - - - -

10. 13.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque dicha acilación se realiza en presencia de una base a una temperatura de unos 0º a unos -10ºC. - - - - -

14.- "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS CEFALOSPORINICOS". - - - - -

15. Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de cincuenta y siete hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, 19 JUN. 1975
P.A. M.CURELL SUÑOL

