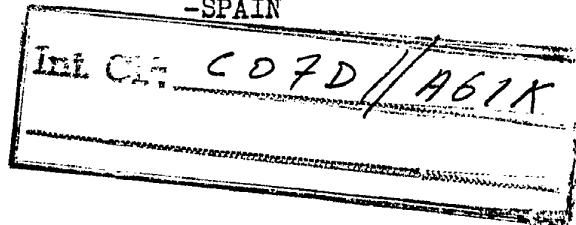


442100



P.- 61.463

BERGES CASE 4-
-SPAIN



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

A nombre de SMITHKLINE CORPORATION

entidad norteamericana

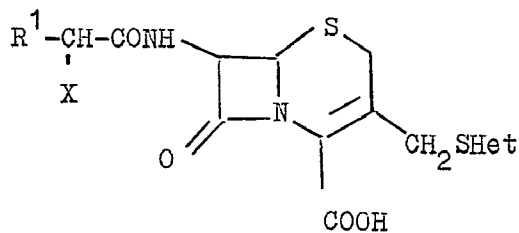
establecida en 1500 Spring Garden Street, Filadelfia,
Pensilvania 19101, Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUESTOS DE
CEFALOSPORINA"



Esta invención se refiere a una nueva serie de compuestos de cefalosporina que tienen acción antibacteriana cuando se administran por vía oral o parenteral, y a intermedios para la preparación de los mismos. En particular, los compuestos de cefalosporina biológicamente activos de esta invención, tienen un grupo triazolil-tiometilo sustituido en la posición 3 del núcleo cefem.

Los compuestos de esta invención están representados por la fórmula estructural siguiente:



Fórmula I

en la que: R¹ es tienilo, fenilo o fenilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre hidroxilo, halo, nitro, hidroximetil, amino, alcoholamino inferior, dialcoholo(inferior)amino, formamido, o carboximetilamino; X es amino o hidroxilo; y Het es 1,2,4-triazolilo, ó 1,2,3-triazolilo, cada uno de los cuales -

25 00



está sustituido con $-(CHR^2)_nCOR^3$, donde R^2 es hidrógeno o alcoholo inferior, n es cero a seis y R^3 es hidróxi, alcoxi inferior, amino, alcoholamino inferior o dialcoholo(inferior)amino, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, no tóxicas.

Tal y como se usa en la presente Memoria, las expresiones "alcoholo inferior" y "alcoxi inferior" se refieren a grupos que tienen de uno a cuatro átomos de carbono; "halo" se refiere a fluoro, cloro y bromo.

Los compuestos de esta invención preferidos, están representados por la Fórmula I, en la que R^1 es tienilo, fenilo o fenilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre hidróxi, halo, nitro, hidroximetilo, amino, alcoholamino inferior, dialcoholo(inferior)amino, formamido, ureido o carboximetilamino; X es amino o hidróxi; Het es 1,2,3-triazol-5-ilo ó 1,2,4-triazol-3-ilo, cada uno de los cuales está sustituido con $-(CHR^2)_nCOR^3$, donde R^2 es hidrógeno, n es cero a cuatro y R^3 es hidróxi, amino, alcoholamino inferior o dialcoholo(inferior)amino.

Compuestos de esta invención ventajosos están representados por la Fórmula I en la que R^1 es fenilo o hidroxifenilo; X es amino o hidróxi; Het es 1,2,3-triazol-5-ilo ó 1,2,4-triazol-3-ilo, cada uno



de los cuales está sustituido con $-(CHR^2)_nCOR^3$, donde R^2 es hidrógeno, n es cero a cuatro y R^3 es hidroxí, alcoxi inferior, amino, alcoholamino inferior o dialcoholo(inferior)amino.

5 Los más ventajosos son los compuestos representados por la Fórmula I en que R^1 es fenilo ó 4-hidroxifenilo; X es amino o hidroxí; Het es 1,2,3-triazol-5-ilo ó 1,2,4-triazol-3-ilo, cada uno de los cuales está sustituido con $-(CHR^2)_nCOR^3$, donde R^2 es hidrógeno, n es cero a cuatro y R^3 es hidroxí, alcoxi inferior o amino.

10

Son particularmente preferidos los compuestos ácido 7-D-mandelamido-3-(5-carboximetil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, ácido 7-(D- α -aminofenilacetamido)-3-(5-carboximetil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, ácido 7-(D- α -amino-4-hidroxifenilacetamido)-3-(5-carboximetil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico y el ácido 7-(D- α -amino-4-hidroxifenilacetamido)-3-(4-carbamoil-1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

15

20

En la técnica anterior están bien documentados derivados de cefalosporina que tienen un grupo α -aminofenilacetamido sustituido, un grupo mandelamido sustituido o un grupo α -amino, o α -hidroxí-

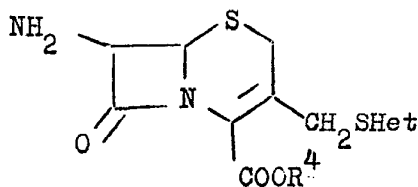
25

25 JUN 1964



tienilacetamido, en la posición 7. La sustitución mediante un grupo S-heterocíclico-tiometil sustituido, en la posición 3 del núcleo cefem, también es conocida y está descrita en la Patente Holandesa 6916151 en la que Het es, entre otros grupos, triazolilo sustituido con carboxi, carbalcoxi, alcoxialcoholaminocarbonilo y dialcoholaminoalcoholaminocarbonilo. No obstante, estas cefalosporinas tienen un grupo heterocíclico acetamido sustituido de modo semejante, en la posición 7. No se cree que se conozcan en la técnica compuestos que contienen tanto un grupo α -aminofenilacetamido sustituido, en la posición 7, un grupo mandelamido sustituido, en la posición 7 ó un grupo α -amino- ó α -hidroxitienilacetamido en la posición 7 como el resto de triazoliltiometil sustituido en la posición 3, descritos en esta Memoria.

Los compuestos de Fórmula I se preparan mediante acilación de un núcleo de 7-amino-3-triazoliltiometil sustituido-cefalosporina de Fórmula II,



Fórmula II



en la que: Het es 1,2,4-triazolilo o 1,2,3-triazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con $-(CHR^2)_nCOR^3$, donde R^2 es hidrógeno o alcoholo inferior, n es cero a seis y R^3 es hidroxilo, alcoxi inferior, amino, alcoholamino inferior o dialcoholo(inferior)amino; y R^4 es hidrógeno o un grupo éster de protección, con un ácido fenil o tienil acético apropiadamente sustituido, seguido de la eliminación de los grupos protectores. El grupo ácido carboxílico es activado mediante cualquiera de los métodos tipo, tales como conversión en el anhídrido mixto, cloruro de ácido o éster activado. Además, puede ser usado un reactivo tal como la dicitclohexilcarbodiimida o carbonildiimidazol, con tal que el grupo carboxilo en el núcleo cefem se proteja con un grupo protector que pueda eliminarse con facilidad, tal como un éster benzhidrílico, t-butílico, tricloroetílico, bencílico, benciloximetílico, p-nitrofenílico, p-metoxifenílico, p-metoxibencílico o p-nitrobencílico. Cuando X es amino, el grupo α -amino del resto de ácido fenil- o tienil-acético se protege, preferiblemente antes de la acilación, con un grupo protector que pueda eliminarse con facilidad, conocido en la técnica, tal como t-butoxicarbonilo, tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, el aducto de acetoacetato de metilo o grupos similares comúnmente usados en la síntesis de péptidos. Los compuestos repre-



sentados por la Fórmula II anterior, son considerados también como objetos de esta invención.

Alternativamente, los compuestos de Fórmula I se preparan por acilación del ácido 7-aminocefalosporánico, con un ácido fenil- o tienil-acético apropiadamente sustituido y protegido, según se ha descrito anteriormente, y desplazando después el grupo acetoxi en posición 3 con el triazol-tiol sustituido deseado, con la eliminación subsiguiente del grupo o grupos protectores.

Los grupos protectores pueden ser eliminados conforme a métodos bien conocidos en la técnica, tales como con ácido trifluoroacético cuando se usan grupos protectores t-butilo ó t-butoxicarbonilo. La sal que resulta se convierte en el producto "zwitteriónico" o en el ácido libre por medio de una resina de cambio iónico básica tal como una resina de cambio iónico de poliestirenoamina (Amberlite IR-45) o, de otro modo, mediante basificación de una solución acuosa de la sal.

Los compuestos de partida de ácido fenil- o tienil-acético sustituido son conocidos o se preparan mediante métodos conocidos, por ejemplo tal como se describe en la Patente Belga 774.029 en el caso de fenil-glicinas sustituidas, y en las Patentes de EE.UU.

3.422.099 y 3.352.858, para ácidos tienil-acético susti-



tuidos. En la Patente de EE.UU. 3.641.021 se encuentran ácidos mandélicos sustituidos.

Los compuestos de partida de 7-amino-3-triazoliltiometil sustituido-cefalosporina, de Fórmula II, se preparan mediante reacción del ácido 7-aminocefaloporánico con un triazol-tiol sustituido.

Los 1,2,3-triazol-tioles sustituidos no conocidos en la técnica, se preparan mediante transposición de un amino-tiadiazol sustituido correspondientemente, conforme al procedimiento de Goerdeler y Gnad Chem. Ber. 99:1618 (1966) 7, por conversión de un hidroxil-1,2,3-triazol adecuadamente sustituido, en el tiol correspondiente, mediante el método de Hoover y Day J. Amer. Chem. Soc. 78:5832 (1956) 7, o por reacción de un ácido acetilen-carboxílico con una azida sustituida y subsiguiente descarboxilación y tiación.

Los compuestos de esta invención son capaces de formar sales, por ejemplo con metales alcalinos tales como el sodio o el potasio, metales alcalino-térreos tales como calcio, o con el catión amonio. Cuando X es amino, los compuestos pueden existir en forma de "zwitterión" o en forma de ácido o sal básica. Estas sales se preparan mediante métodos típicos usando una extensa variedad de ácidos y bases aceptables farmacéuticamente, no tóxicos, conocidos en la técnica, y también son con-



siderados como objetos de esta invención.

Puede reconocerse que debido al átomo de carbono en α , asimétrico, en el grupo acetamido en posición 7 de la Fórmula I, pueden existir isómeros ópticos, Se obtienen productos racémicos o desdoblados en sus inversos ópticos, según se use un ácido en la cadena lateral racémico o desdoblado, como agente de acilación. Los ácidos de la cadena lateral desdoblados en sus inversos ópticos, se obtienen con facilidad a partir de los compuestos racémicos mediante resolución según métodos bien conocidos, que incluyen cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido o base ópticamente activos. La totalidad de los isómeros, incluyendo isómeros separados y sus mezclas, están incluidos dentro de la extensión de esta invención.

Los compuestos de Fórmula I tienen acción antibacteriana contra organismos Gram-positivos y Gram-negativos. Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) resultaron comprendidas entre 0,2 y > 200 $\mu\text{g/ml}$ en ensayos in vitro. Estos resultados se muestran en la Tabla I que figura a continuación, de compuestos representativos de esta invención. En la Tabla 2 se proporcionan datos de protección en el ratón, in vivo. Los números de los compuestos correspondientes a estructuras se dan en la sección experimental.

TABLA 1

Bacterias	CMI in vitro (ug./ml.)								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
S. aureus HH 127	12,5,6	6	6	3	12,5	6,3	12,5	12,5	3,1
S. aureus SK 23390	25, 13	6	6	3	12,5,19	3,1	12,5	25	1,6
S. villaluz	200	100	100	50	200	200	>200	200	200
Strep. faecalis HH 34358	200,100	100	100	25	200	>200	100	200	200
E. coli SK 12140	6,3,25	25	50	6	12,5,9	6,3	3,1	3,1	3,1
E. coli HH 33779	25	50	50	6	25	25	12,5	6,3	3,1
Kleb. pneumo. SK 4200	12,5,25	25	25	6	6,3,9	12,5	1,6	1,6	1,6
Kleb. pneumo. SK 1200	6,3,25	50	25	1,6	3,1,4,7	3,1	6,3	1,6	0,4
Pseudo. sp. HH 63	>200				>200	>200	>200	>200	>200
Salmonella ATCC 12176	12,5	13	25	1,6	6,3,9	12,5	1,6	0,8	1,6
Shigella HH 117	12,5	13	13	1,6	6,3,9	6,3	6,3	3,1	0,8,
Entero.aerog. ATCC 13048	25,100	50	100	50	25	50	25	6,3	1,6
Serra.marc. ATCC 13880	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200,
Entero.cloacae HH 31254	12,5	---	---	---	6,3,9	12,5	3,1	3,1	3,1,
Proteus Morgani 179	>200	>200m	>200	>200	>200	>200	7200	200	200





TABLA 2

ED₅₀ in vivo (mg./kg.)

Compu- esto	E. coli 12140		Kleb. pæumo. 4200	
	s.c.	p.o.	s.c.	p.o.
I	100	>200	--	--
5 II	--	--	--	--
III	9,8, <3	78,50	<3,3	50,38
IV	5,2	35	<3,1,5	8,2,10
V	25	>200	>50	>50
VI	25	>200	86	>200
10 VII	3	>50	1,1	31
VIII	1,1	>50	0,8, <0,78	39
IX	1	41	1,5, <3	71,50

También son objetos de esta invención compo-
siciones farmacéuticas que poseen acción antibacteriana,
que comprenden un excipiente farmacéutico y un compues-
to de Fórmula I, y métodos de producción de acción an-
tibacteriana por administración de un compuesto de Fór-
mula I a un animal en una cantidad no tóxica suficiente
para producir dicha acción. La administración puede
ser efectuada por via oral o mediante inyección paren-
teral tal como por via subcutánea, intramuscular o in-
travenosa. La invención de soluciones o suspensiones es-
tériles preparadas de modo adecuado, que contienen una
cantidad efectiva, no tóxica, de los nuevos compuestos
de cefalosporina, es la via de administración preferi-
da.



Los compuestos de Fórmula I se formulan y administran del mismo modo que otras cefalosporinas, a dosis comprendidas entre 250 y 1000 mg siendo la dosis diaria total de 1 a 6 g. Las dosis precisas dependen de la edad y del peso del paciente y de la infección que se está tratando, y pueden ser determinadas por los expertos en la materia, basándose en los datos descritos en la Memoria comparados con los disponibles en la técnica, obtenidos con las cefalosporinas conocidas.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención, pero no han de ser interpretados como limitaciones a su extensión. Las temperaturas son en grados centígrados, a no ser que se indique de otro modo.

EJEMPLO 1

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

A una solución de 4,6 g (0,20 moles) de sodio y 250 ml de etanol absoluto, se añadieron bajo atmósfera de nitrógeno 8,65 g (0,05 moles) de 5-amino-4-carboxi-1,2,3-tiadiazol. La mezcla de reacción se agitó una hora, se añadieron 5 ml de agua y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas. Después de enfriar se filtró la mezcla y el producto sólido se lavó con etanol y éter y se secó, obteniéndose el 4-carboxi-1,2,3-triazol-5-tiol, sal



trisódica.

Se añadió 4-carboxi-1,2,3-triazol-5-tiol, sal trisódica, hidrato, (4,4 g, 20 mmoles) a una suspensión agitada de 4,08 g (15 mmoles) de ácido 7-aminocefalosporánico en 30 ml de agua y 15 ml de acetona. La mezcla de reacción se acidificó rápidamente hasta un pH de 7,3 con ácido clorhídrico diluido, y se calentó después a 65°C durante 4,5 horas. La mezcla se enfrió (baño de hielo), se llevó a pH 2,4 con ácido clorhídrico diluido y se recogió el precipitado, se lavó con agua y acetona. y se secó en vacío sobre pentóxido de fósforo obteniéndose el compuesto del título.

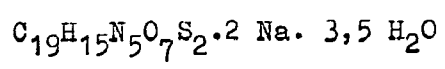
EJEMPLO 2

Acido 7-D-mandelamido-3-(4-carboxi-1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (VI)

Se añadió gota a gota una solución de 4,73 g (16,8 mmoles) de cloruro de D-O-dicloroacetilmandeloílo en 15 ml de acetona seca, a una solución enfriada (-15°C) de 3,0 g (8,4 mmoles) de ácido 7-amino-3-(4-carboxi-1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, en una mezcla de 70 ml de solución acuosa al 3% de bicarbonato de sodio y 70 ml de acetona, mientras se mantenía el pH entre 5,0 y 5,5 mediante la adición de solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio. La mezcla de



reacción se agitó a 25°C durante dos horas y después
 se extrajo con éter. La capa acuosa se llevó a pH
 2,0 con ácido clorhídrico 3N y la mezcla resultante se
 extrajo con acetato de etilo. La solución de acetato
 5 de etilo se concentró hasta 20 ml aproximadamente y
 se añadió gota a gota a una mezcla agitada rápidamente
 de 200 ml de éter y 200 ml de éter de petróleo (p. de
 eb. 30-60°C). El precipitado se recogió y se disolvió
 en acetato de etilo. Se añadió cloroformo, se filtró
 10 la solución, se evaporó a sequedad el filtrado, se
 disolvió el residuo en 50 ml de metanol seco y se ajus-
 tó el pH a 10,0 añadiendo metóxido de sodio en metanol
 al 5%, a 5°C. Después de 0,5 hora se ajustó el pH a
 7,0 añadiendo ácido 2-etilhexanoico, se filtró la so-
 15 lución y el filtrado se diluyó con éter, obteniéndose
 un precipitado que se recogió y se disolvió en agua.
 La solución acuosa se filtró y liofilizó obteniéndose
 la sal disódica, hidrato, del ácido 7-D-mandelamido-
 -3-(4-carboxi-1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-
 20 -carboxílico,



Calculado: C, 38,13%; H, 3,70%; N, 11,70%

Encontrado : C, 37,95%; H, 3,05%; N, 11,25%...

Se disolvió sal disódica del ácido 7-D-man-
 25 delamido-3-(4-carboxi-1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-ce-



fem-4-carboxílico en la cantidad mínima de agua, a la que se añadió cloroformo. Mientras se agitaba se añadió ácido clorhídrico 3N hasta que la solución alcanzó un pH de 2,5. Se separaron las capas, la fase acuosa se extrajo con cloroformo y los extractos reunidos se lavaron con agua, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporó a sequedad obteniéndose el compuesto del título.

EJEMPLO 3

10 Acido 7-(D- α -aminofenilacetamido)-3-(4-carboxi-
-1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (V)

Se calentó a 70°C durante 4,5 horas una solución de 5,05 g (10 mmoles) de ácido 7-(D- α -t-butoxicarbonilaminofenilacetamido)cefalosporánico y 2,84 g (12,9 mmoles) de sal trisódica de 4-carboxi-1,2,3-triazol-5-tiol en 75 ml de solución tampón de fosfato de pH 6,4, La mezcla de reacción enfriada se extrajo con acetato de etilo. Se añadió acetato de etilo nuevo y la solución se enfrió y acidificó a pH 2,0 con ácido clorhídrico 3N. Las capas fueron separadas y la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo. Los extractos reunidos fueron secados ($MgSO_4$) y se evaporó a sequedad, obteniéndose un residuo que se cromatógrafió sobre gel de sílice con cloroformo-isopropanol-ácido fórmico como eluyente, obteniéndose el ácido 7-

15
20
25



25

-(D- α -t-butoxicarbonilaminofenilacetamido)-3-(4-carboxi-1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

5 Se agitó ácido 7-(D- α -t-butoxicarbonilaminofenilacetamido)-3-(4-carboxi-1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico durante 45 minutos a 5°C, en una mezcla de 9 ml de ácido trifluoroacético y 1 ml de anisol. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se trituró con éter obteniéndose un sólido
10 que se disolvió en 125 ml de agua, se trató con un exceso de resina de cambio iónico Amberlite IR-45, hasta que el pH se hizo constante, y se liofilizó obteniéndose el compuesto del título.

15 $C_{19}H_{18}N_6O_6S_2 \cdot 2,25 H_2O$
Calculado: C, 42,97%; H, 4,27%; N, 15,83%
Encontrado : C, 42,99%; H, 3,93%; N, 15,79%

EJEMPLO 4

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

A una solución de 100 mg (0,578 mmoles) de 5-amino-4-carboxi-1,2,3-triazol en 4 ml de etanol absoluto, se añadieron 79 mg (1,16 mmoles) de etóxido de sodio. La mezcla se agitó a 25°C durante cuatro horas,
25 después se añadieron 20 ml de éter y el sólido



resultante se recogió y se secó en vacío sobre pentóxido de fósforo obteniéndose la sal disódica, hidrato, del 4-carbetoxi-1,2,3-triazol-5-tiol.

Se añadió sal disódica, hidrato, del 4-carbetoxi-1,2,3-triazol-5-tiol (3,0 g, 13,8 mmoles) a una solución de 2,79 g (10,2 mmoles) de ácido 7-aminocefalosporánico y 1,72 g (20,5 mmoles) de bicarbonato de sodio en 40 ml de agua y 10 ml de acetona. La mezcla de reacción se acidificó hasta pH 7,2 con ácido acético glacial y después se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla enfriada se acidificó hasta pH 3,9 con ácido clorhídrico 3N y el sólido precipitado se recogió, se lavó con agua y acetona y se secó (P_2O_5 en vacío) obteniéndose el compuesto del título.

15

EJEMPLO 5

Acido 7-D-mandelamido-3-(4-carbetoxi-1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

Cuando se hace reaccionar una cantidad equivalente de ácido 7-amino-3-(4-carbetoxi-1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, con cloruro de D-O-dicloroacetilmandeloilo como se ha descrito en el procedimiento del Ejemplo 2, se obtiene como producto final el compuesto del título.

25



EJEMPLO 6

Acido 7-(D- α -aminofenilacetamido)-3-(4-carbetoxi-
-1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico
(II).

5 La sustitución en el procedimiento del Ejem-
plo 3 del 4-carboxi-1,2,3-triazol-5-tiol, sal trisó-
dica, por 4-carbetoxi-1,2,3-triazol-5-tiol, sal disó-
dica, proporcionó el ácido 7-(D- α -t-butoxicarbonilami-
10 nofenilacetamido)-3-(4-carbetoxi-1,2,3-triazol-5-il-
tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, que por tratamiento
con ácido trifluoroacético y anisol, según se ha des-
crito en esta Memoria, proporcionó el compuesto del
título.

15 $C_{21}H_{22}N_6O_6S_2 \cdot 0,5 C_2HF_3O_2 \cdot 4 H_2O$
 Calculado: C, 40,80%; H, 4,75%; N, 12,98%
 Encontrado: C, 40,29%; H, 4,02%; N, 13,49%

EJEMPLO 7

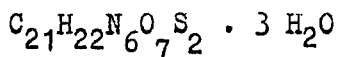
20 Acido 7-(D- α -amino-4-hidroxifenilacetamido)-3-(4-car-
betoxi-1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxí-
lico (I)

25 Cuando se sustituyeron en el procedimiento
del Ejemplo 3 el ácido 7-(D- α -t-butoxicarbonilamino-
fenilacetamido)cefalosporánico y el 4-carboxi-1,2,3-
-triazol-5-tiol, sal trisódica, por 5,31 g (10,2 mmol)



25 UO

les) de ácido 7-(D- α -t-butoxicarbonilamino-4-hidro-
xifenilacetamido)cefalosporánico y 3,0 g (11,5 mmoles)
de 4-carbetoxi-1,2,3-triazol-5-tiol, sal disódica, y
el ácido 7-(D- α -t-butoxicarbonilamino-4-hidroxifenil-
acetamido)-3-(4-carbetoxi-1,2,3-triazol-5-iltiometil)-
-3-cefem-4-carboxílico resultante se trató con ácido
trifluoroacético según se ha descrito en esta Memoria,
se obtuvo el compuesto del título.



Calculado: C, 42,85%; H, 4,79%; N, 14,28%

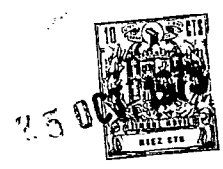
Encontrado: C, 43,30%; H, 4,19%; N, 13,84%

EJEMPLO 8

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

Se añadió solución acuosa de hidróxido de so-
dio al 10% (8 ml) a una suspensión de 5,4 g (20 mmo-
les) de ácido 7-aminocefalosporánico y 5,5 g (27 mmo-
les) de 3-carboximetil-1,2,4-triazol-5-tiol, sal disó-
dica, preparado por adición de solución de hidróxido
de sodio a una solución de 3-carboximetil-1,2,4-triazol-
-5-tiol en etanol acuoso.

La mezcla de reacción se calentó a reflujo
durante cinco horas y el etanol se eliminó en vacío.
El residuo acuoso se enfrió y se acidificó a pH 2,8 con



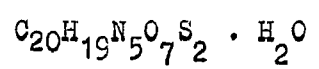
ácido clorhídrico 3N. El sólido resultante se recogió, se lavó con agua y acetona y se secó (P_2O_5 en vacío) obteniéndose el compuesto del título.

5

EJEMPLO 9

Acido 7-D-mandelamido-3-(5-carboximetil-1,2,4-triazol-3-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (IX)

Se hicieron reaccionar según se ha descrito en el procedimiento del Ejemplo 2, ácido 7-amino-3-(5-carboximetil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (3,7 g, 10 mmoles) y 5,6 g (20 mmoles) de cloruro de D-O-dicloroacetilmandeloílo. La mezcla de reacción enfriada se extrajo con éter, se separaron las capas y se ajustó a 2,0 el pH de la fase acuosa mediante adición de ácido clorhídrico 3N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, se desechó el producto sólido residual y la solución orgánica se secó ($MgSO_4$). Por adición de éter precipitó un sólido que se disolvió en solución acuosa al 5% de carbonato de sodio. La solución se agitó durante 20 minutos, se acidificó después a pH 2,0 por adición de ácido clorhídrico 3N y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica ($MgSO_4$) y se evaporó a sequedad obteniéndose un residuo que se trituroó con acetato de etilo obteniéndose el compuesto del título.



Calculado: C, 45,88%; H, 4,04%; N, 13,38%

Encontrado: C, 46,03%; H, 3,88%; N, 12,94%

5

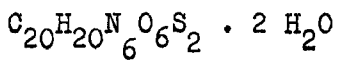
EJEMPLO 10

Acido 7-(D- α -aminofenilacetamido)-3-(5-carboximetil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (VIII).

10

Sustituyendo en el procedimiento del Ejemplo 8 el ácido 7-aminocefalosporánico por una cantidad equivalente de ácido 7-(D- α -t-butoxicarbonilaminofenilacetamido)cefalosporánico se obtuvo el ácido 7-(D- α -t-butoxicarbonilaminofenilacetamido)-3-(5-carboximetil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico que por tratamiento con ácido trifluoroacético según se ha descrito en el Ejemplo 3, proporcionó el compuesto del título.

15



Calculado: C, 44,44%; H, 4,48%; N, 15,55%

Encontrado: C, 44,49%; H, 4,10%; N, 15,28%

20

EJEMPLO 11

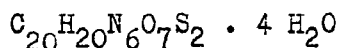
Acido 7-(D- α -amino-4-hidroxifenilacetamido)-3-(5-carboximetil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (VII)

25



5 Cuando se hicieron reaccionar 4,38 g (8,4 mmoles) de ácido 7-(D- α -t-butoxicarbonilamino-4-hidroxifenilacetamido)cefalosporánico y 3-carboximetil-1,2,4-triazol-5-tiol, según se ha descrito en el procedimiento del Ejemplo 8, y el ácido 7-(D- α -t-butoxicarbonilamino-4-hidroxifenilacetamido)-3-(5-carboximetil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico resultante se trató con ácido trifluoroacético según se ha descrito en esta Memoria, se obtuvo el compuesto del título.

10



Calculado: C, 40,53%; H, 4,76%; N, 14,18%

Encontrado : C, 39,98%; H, 4,11%; N, 14,14%

15

EJEMPLO 12

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

Por reacción de 3-carbetoximetil-1,2,4-triazol-5-tiol, sal sódica, preparada según se ha descrito en el Ejemplo 8, y ácido 7-aminocefalosporánico, según el procedimiento descrito en el Ejemplo 8, se obtiene el compuesto del título.

20

EJEMPLO 13

25 Acido 7-D-mandelamido-3-(5-carbetoximetil-1,2,4-triazol-



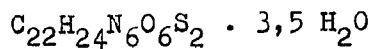
-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

La sustitución en el procedimiento del Ejemplo 2 del 7-amino-3-(4-carboxi-1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico por una cantidad equivalente de 7-amino-3-(5-carbetoximetil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, proporciona el compuesto del título.

EJEMPLO 14

10 Acido 7-(D- α -aminofenilacetamido)-3-(5-carbetoximetil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico
(III)

15 El compuesto del título fue preparado usando 3-carbetoximetil-1,2,4-triazol-5-tiol, sal sódica, en lugar del 3-carboximetil-1,2,4-triazol-5-tiol, sal disódica, en el procedimiento del Ejemplo 8, con el tratamiento subsiguiente del ácido 7-(D- α -t-butoxi-carbonilaminofenilacetamido)-3-(5-carbetoximetil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, con ácido trifluoroacético, según se ha descrito anteriormente.
20



Calculado: C, 44,36%; H, 5,25%; N, 14,11%

Encontrado : C, 44,03%; H, 4,47%; N, 14,03%

25



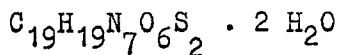
EJEMPLO 15

Acido 7-(D- α -amino-4-hidroxifenilacetamido)-3-(4-carbamoil-1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (IV).

5 Por reacción del ácido 7-(D- α -t-butoxicarbonilamino-4-hidroxifenilacetamido)cefalosporánico, 4-carbamoil-1,2,3-triazol-5-tiol, sal sódica preparado como se ha descrito en el Ejemplo 8, y una cantidad en exceso de solución de bicarbonato sódico, según el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, con el tratamiento subsiguiente del ácido 7-(D- α -t-butoxicarbonilamino-4-hidroxifenilacetamido)-3-(4-carbamoil-1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico así formado, con ácido trifluoroacético, se obtuvo el compuesto del título.

10

15



Calculado: C, 42,14%; H, 4,28%; N, 18,10%

Encontrado : C, 42,62%; H, 3,97%; N, 17,30%

EJEMPLO 16

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

20 A una solución agitada de 2,9 g (0,02 mmoles) de α -isotiocianoacetato de etilo en 20 ml de dioxano, se añadió gota a gota una solución de 1,20 g (0,02 mo-

25



les) de formilhidrazina en 35 ml de dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante una hora dando 1-carbetoxi-4-formiltiosemicarbazida.

Se disolvió 1-carbetoxi-4-formiltiosemicarbazida (0,50 g, 2,44 mmoles) en 5 ml de etanol, y se añadieron 5 ml de etanol y 5 ml (2 equivalentes) de solución acuosa de hidróxido de potasio. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante cinco horas, después se enfrió, se acidificó a pH 2,0 con ácido sulfúrico 6N y se evaporó a sequedad. El residuo se extrajo con acetona obteniéndose 4-carboximetil-1,2,4-triazol-3-tiol.

La sustitución en el procedimiento del Ejemplo 8 del 3-carboximetil-1,2,4-triazol-5-tiol por una cantidad equivalente de 4-carboximetil-1,2,4-triazol-3-tiol, proporcionó el compuesto del título.

EJEMPLO 17

Acido 7-D-mandelamido-3-(4-carboximetil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

Cuando en el procedimiento del Ejemplo 2 se usa ácido 7-amino-3-(4-carboximetil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico en lugar del ácido 7-amino-3-(4-carboxi-1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, se obtiene el compuesto del título.



EJEMPLO 18

Acido 7-(D- α -aminofenilacetamido)-3-(4-carboximetil-
-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

5 Por reacción del ácido 7-(D- α -t-butoxicar-
bonilaminofenilacetamido)cefalosporánico y 4-carboxi-
metil-1,2,4-triazol-3-tiol, sal disódica, según el
procedimiento del Ejemplo 8, seguido por tratamiento
del ácido 7-(D- α -t-butoxicarbonilaminofenilacetami-
10 do)-3-(4-carboximetil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-
cefem-4-carboxílico así obtenido, con ácido trifluoro-
acético, según se ha descrito en el Ejemplo 3, se ob-
tiene el compuesto del título.

EJEMPLO 19

15 A una solución de 1,725 g (75 mmoles) de
sodio en 50 ml de etanol absoluto se añaden 6,0 g
(45 mmoles) de bencilazida y 12,3 g (50 mmoles) de
2-(carbometoxietil)malonato de dietilo. La mezcla de
reacción se calentó a reflujo durante 12 horas, des-
20 pués se enfrió y se evaporó a sequedad. Se añade agua
(100 ml) y la mezcla se calienta mientras se mantiene
el pH en 12. La mezcla acuosa se extrae con acetato
de etilo y la fase acuosa se acidifica con ácido
clorhídrico 3N y se extrae con acetato de etilo. La
25 solución de acetato de etilo se evapora a sequedad



obteniéndose 1-bencil-4-(2-carboxietil)-5-hidroxi-
-1,2,3-triazol.

Se suspende 1-bencil-4-(2-carboxietil)-5-
-hidroxi-1,2,3-triazol (5,0 g 0,02 moles) en 300 ml
de etanol. Se hace burbujear en la suspensión cloruro
de hidrógeno gaseoso anhidro durante 30 minutos y la
mezcla se calienta después en un baño de vapor duran-
te 20 minutos. La solución se enfría y se evapora a
sequedad obteniéndose un residuo que se disuelve en
300 ml de acetato de etilo. La solución de acetato
de etilo se lava con agua, se seca ($MgSO_4$) y se evapo-
ra a sequedad. Por trituración con hexano que contiene
un poco de acetona proporciona 1-bencil-4-(2-carbe-
toxietyl)-5-hidroxi-1,2,3-triazol.

A una solución de 1,0 g (4 mmoles) de 1-ben-
cil-4-(2-carbetoxietil)-5-hidroxi-1,2,3-triazol en 2
ml de oxiclорuro de fósforo, se añaden 0,5 g (5 mmo-
les) de pentacloruro de fósforo. La mezcla de reac-
ción se agita a 25°C durante dos horas, después se ca-
lienta en un baño de vapor durante 10 minutos, y se
evapora a sequedad. El residuo se disuelve en 0,5 ml
de oxiclорuro de fósforo y la solución se calienta a
reflujo durante 30 minutos, se enfría y se evapora a
sequedad, obteniéndose 1-bencil-4-(2-carbetoxietil)-
-5-cloro-1,2,3-triazol.



25

Una solución de 0,54 g (0,01 moles) de metóxido de sodio en 50 ml de etanol absoluto se satura con sulfuro de hidrógeno. Se añade 1-bencil-4-(2-carboxietil)-5-cloro-1,2,3-triazol (2,9 g, 0,01 moles) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 24 horas. La mezcla fría se evapora a sequedad obteniéndose 1-bencil-4-(2-carboxietil)-1,2,3-triazol-5-tiol, sal sódica. Acidificando una solución acuosa de la sal de triazol-tiol según se ha descrito anteriormente, se obtiene 1-bencil-4-(2-carboxietil)-1,2,3-triazol-5-tiol.

Se suspende 1-bencil-4-carboxietil-1,2,3-triazol-5-tiol (1,1 g, 4 mmoles), en 50 ml de amoníaco líquido anhidro, y se añade sodio hasta que resulta un color azul permanente. La mezcla de reacción se deja agitar durante 40 minutos y después se deja calentar a temperatura ambiente mientras se evapora el amoníaco. El residuo se tritura con éter y el sólido formado se recoge y se disuelve en agua. La solución acuosa se acidifica y se extrae con acetato de etilo. El extracto se seca ($MgSO_4$) y se evapora a sequedad obteniéndose el 4-(2-carboxietil)-1,2,3-triazol-5-tiol.

Se esterifica el 4-(2-carboxietil)-1,2,3-triazol-5-tiol según se ha descrito anteriormente en



la Memoria, obteniéndose 4-(2-carbetoxietil)-1,2,3-triazol-5-tiol.

... Cuando se hace reaccionar una cantidad equivalente de 4-(2-carboxietil)-1,2,3-triazol-5-tiol,
5 sal disódica, preparado como en el Ejemplo 8, con ácido 7-aminocefalosporánico, mediante el procedimiento del Ejemplo 8, se obtiene el ácido 7-amino-3- $\sqrt{4}$ -(2-carboxietil)-1,2,3-triazol-5-iltiometil $\sqrt{7}$ -3-cefem-4-carboxílico.

10 De modo semejante, la sustitución en el procedimiento del Ejemplo 4, del 4-carbetoxi-1,2,3-triazol-5-tiol, sal disódica, por 4-(2-carbetoxietil)-1,2,3-triazol-5-tiol, sal disódica, preparado como se ha descrito anteriormente, proporciona como producto
15 el ácido 7-amino-3- $\sqrt{4}$ -(2-carbetoxietil)-1,2,3-triazol-5-iltiometil $\sqrt{7}$ -3-cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO 20

20 El uso de cantidades equivalentes de 2-carbetoximetilmalonato de dietilo y 2-(carbetoxipropil) malonato de dietilo, respectivamente, en el procedimiento del Ejemplo 19, en lugar del 2-(carbometoxietil) malonato de dietilo, seguido por las etapas de hidrólisis del éster, cloración, desplazamiento de sulfuro
25 y desbencilación descritos en la Memoria, proporciona

25 JUL



4-carboximetil-1,2,3-triazol-5-tiol y 4-(3-carboxi-
propil)-1,2,3-triazol-5-tiol.

5 La esterificación de 4-carboximetil-1,2,3-
-triazol-5-tiol y 4-(3-carboxipropil)-1,2,3-triazol-
-5-tiol según se ha descrito en el procedimiento 19,
proporciona, respectivamente, 4-carbetoximetil-1,2,3-
-triazol-5-tiol y 4-(3-carbetoxipropil)-1,2,3-triazol-
-5-tiol.

10 El uso de 4-carboximetil-1,2,3-triazol-5-
-tiol, sal disódica, 4-(3-carboxipropil)-1,2,3-tria-
zol-5-tiol, sal disódica, 4-carbetoximetil-1,2,3-
-triazol-5-tiol, sal sódica ó 4-(3-carbetoxipropil)-
-1,2,3-triazol-5-tiol, sal sódica, todos ellos prepa-
rados según se ha descrito en el Ejemplo 8, en el
15 procedimiento del Ejemplo 8, en lugar del 3-carboxime-
til-1,2,4-triazol-5-tiol, sal disódica, proporciona
los siguientes compuestos 7-amino-3-(triazolilo sus-
tituido)tiometil cefalosporina.

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

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

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

25 Acido 7-amino-3- \int 4-(3-carbetoxipropil)-1,2,3-



-triazol-5-iltiometil7-3-cefem-4-carboxílico

EJEMPLO 21

5 Se forma una composición farmacéutica inyectable añadiendo agua estéril o solución salina estéril (2 ml) a 500 mg de ácido 7-D-mandelamido-3-(5-carboximetil-1,2,4-triazol-3-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, sal sódica.

10 De modo semejante pueden ser formuladas composiciones farmacéuticas de los otros compuestos antibacterianos anteriormente descritos.

EJEMPLO 22

15 Se forma una tableta o cápsula a partir de 500 mg de ácido 7-(D- α -amino-4-hidroxifenilacetamido)-3-(4-carbamoil-1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, 250 mg de lactosa y 75 mg de estearato de magnesio.

20 De modo semejante pueden ser formuladas tabletas o cápsulas de los otros compuestos antibacterianos anteriormente descritos.

25 La presente solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 27 de Diciembre de 1.974, bajo el Número 536.759, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Esta-



tuto sobre Propiedad Industrial.

5

- REIVINDICACIONES -

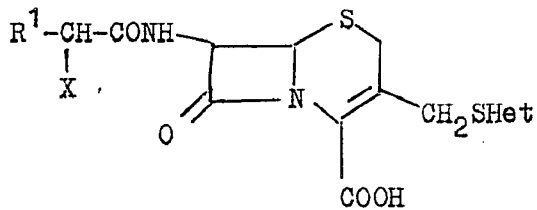
10

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

15

1ª.- Un procedimiento de preparación de compuestos de cefalosporina de fórmula

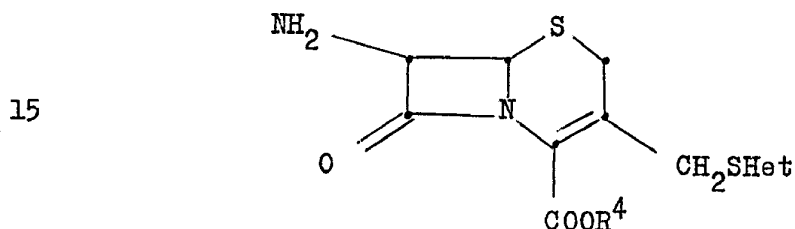
20



25

en la que R¹ es tienilo, fenilo o fenilo sustituido con

uno o dos grupos seleccionados entre hidroxilo, halo, nitro,
 hidroximetilo, amino, alcoholamino inferior, dialcoholo(in-
 ferior)amino, formamido, o carboximetilamino; X es amino o
 hidroxilo; y Het es 1,2,4-triazolilo ó 1,2,3-triazolilo, ca-
 5 da uno de los cuales está sustituido con $-(CHR^2)_nCOR^3$, don-
 de R^2 es hidrógeno o alcoholo inferior, n es cero a seis y
 R^3 es hidroxilo, alcoxi inferior, amino, alcoholamino infe-
 rior o dialcoholo(inferior)amino, o una de sus sales farma-
 céuticamente aceptables, no tóxicas, que comprende acilar
 10 un compuesto de fórmula:



donde Het, R^2 , R^3 y n se definen como anteriormente, y
 20 R^4 es hidrógeno o un grupo éster de protección, con un áci-
 do fenil- o tienil-acético apropiadamente sustituido, acti-
 vado de modo adecuado y protegido según sea necesario, aci-
 dificar después cuando es necesario, eliminar el grupo o
 grupos protectores cuando es necesario, y convertir opcio-
 25 nalmente el producto en una sal farmacéuticamente acepta-

[Handwritten signature]

ble, no tóxica.

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que Het es 1,2,3-triazol-5-ilo o 1,2,4-triazol-3-ilo, R² es hidrógeno y n es cero a cuatro.

5 3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª, en el que R¹ es fenilo o hidroxifenilo.

4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 3ª, en el que R¹ es fenilo o 4-hidroxifenilo, y R³ es hidroxil, alcoxi inferior o amino.

10 5ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en la que X es hidroxil.

6ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en la que X es amino.

15 7ª.- Un procedimiento de preparación de compuestos de cefalosporina.

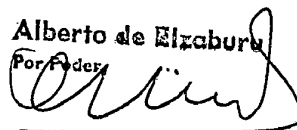
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 26. FEB. 1977

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Federa



MTC.
2-77