

Refª.: USSN 236764 - CASE X-3551

412859

Nº 412.859.



Pat. Cl. C07D

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un...a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS

INDIANA. Estados Unidos.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE UN DERIVADO DE 7-(α -HIDROXI- α -
FENIL)ACETAMIDO-3-(1-METIL-1H-TETRAZOL-
5-ILTIOMETIL) CEFALOSPORINA.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 236.764 del 21-3-72

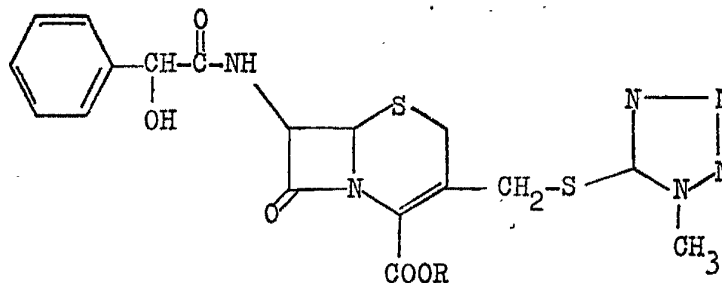
anr.-

412859

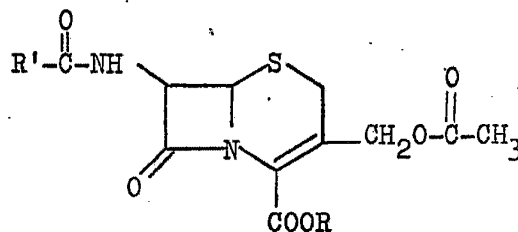
- 2 -



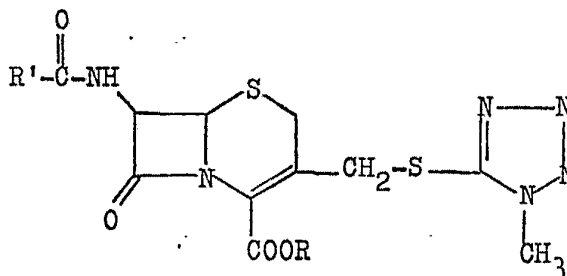
1 En términos amplios, esta invención se refiere a
 un procedimiento para la preparación de una cefalosporina de
 fórmula:



10 que consiste en: (1) hacer reaccionar un compuesto 7-acilamido-3-acetoximetílico de fórmula:



20 donde R' es hidrógeno, alquilo C₁ a C₃ o 4-amino-4-carboxibutilo y R es hidrógeno o un grupo protector del radical carboxi, con 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol o una sal alcalina, alcalino-térrica o amónica del mismo, para producir un compuesto 7-acilamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometílico) de fórmula



30 (2) escindir el compuesto 7-acilamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-

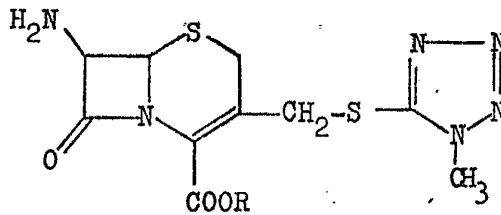
412859



20 MAR. 1954

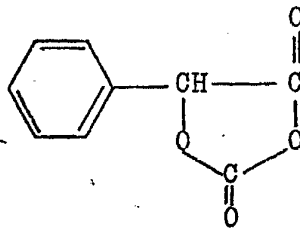
1 5-iltiometílico) para producir un compuesto 7-amino-3-(1-metil-
1H-tetrazol-5-iltiometílico) de fórmula

5



y (3) acilar el compuesto 7-amino resultante con ácido anhí-
dro-O-carboximandélico de fórmula

10

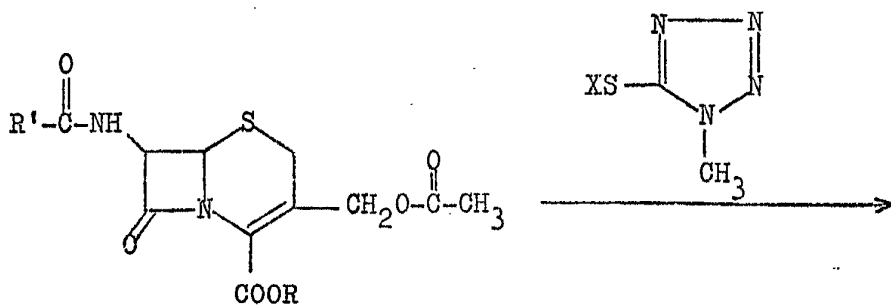


15

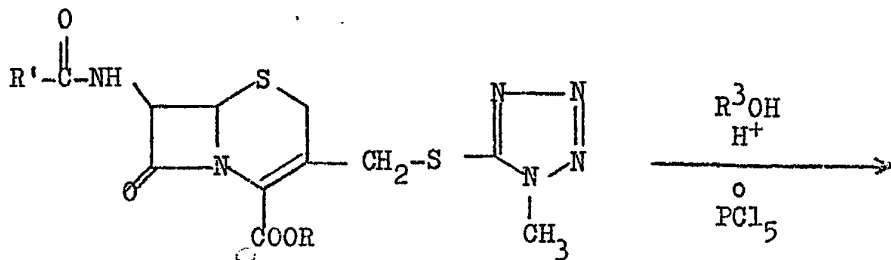
para producir la cefalosporina antes mencionada.

El procedimiento de esta invención puede ser des-
crito ampliamente mediante el siguiente esquema de reacción:

20



25



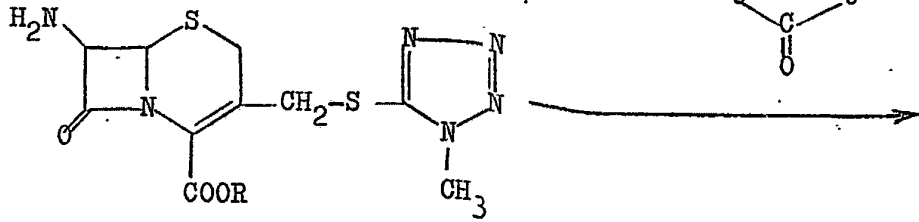
30

412859

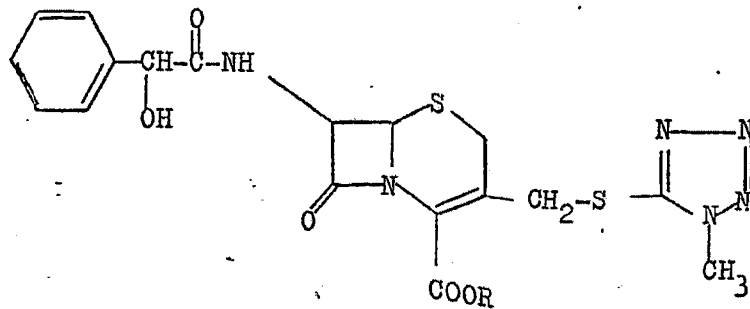


1

5



10



15

En el esquema de reacción anterior, R y R' son los definidos anteriormente; X representa hidrógeno, amonio o un metal alcalino o alcalino-térreo, con la modificación apropiada que dicten las consideraciones de valencia; R³ representa un grupo alquilo C₁-C₄.

20

25

30

Uno de los materiales de partida que se emplean en el procedimiento de esta invención es la cefalosporina C fácilmente asequible. Otro es el ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA) adecuadamente protegido en la posición 7 con un radical formilo o alcanóilo inferior. Este 7-ACA N-acilado es fácilmente obtenible por técnicas conocidas. Una de estas técnicas implica la reacción del 7-ACA con un ácido que corresponde a la función acilo que ha de ser introducida en la posición 7. Así, el 7-ACA se hace reaccionar con un ácido como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico y similares, para producir el correspondiente 7-ACA acilado.

412859 - 5 -

20



1 Como esta reacción va acompañada de la formación de un mol
de agua por cada mol de 7-ACA acilado, se prefiere con mucho
efectuar la acilación en presencia de un aceptor de agua ade-
cuado. Un reactivo muy preferido para este fin es un anhídri-
5 do de ácido, como, por ejemplo, anhídrido acético, anhídri-
do propiónico y similares. En el caso en que la función aci-
lo sea formilo, es posible emplear como agente acilante un
anhídrido fórmico-acético preformado que puede ser preparado
mediante reacción de formiato sódico y cloruro de acetilo.

10 De acuerdo con el procedimiento de esta invención
el ácido N-acil-7-aminocefalosporánico se hace reaccionar
con un 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol, típicamente en forma de
su sal amónica, metálica alcalina o metálica alcalino-térrea.
Son típicas de las sales del 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol que
15 pueden ser utilizadas, por lo tanto, las de sodio, potasio,
litio, amonio, calcio, magnesio y similares. El desplazamien-
to del grupo acetoxi con el radical metiltetrazoliltio gene-
ralmente se realiza en un medio acuoso a un pH que es neutro
ligeramente ácido o ligeramente básico y que se encuentra
20 comprendido entre 5,0 y 9,5. Preferiblemente, el pH de la
mezcla de reacción inicial será alrededor de 6,5 a 9,0 y se
reducirá gradualmente durante el periodo de reacción hasta
un pH comprendido aproximadamente entre 5,5 y 8,5. El N-acil-
7-ACA se agrega típicamente al medio acuoso y el pH deseado
25 de la mezcla se consigue mediante adición de un agente regu-
lador adecuado, como fosfato, por ejemplo fosfato trisódico,
fosfato tripotásico y similares. Otros reactivos adecuados
para ajustar el pH son las bases moderadamente débiles como
hidróxido amónico, carbonato sódico, bicarbonato sódico y si-
30 milares. Una vez que se ha obtenido el pH deseado del medio

412859

- 6 -

20



1 de reacción, la reacción transcurre calentando la mezcla a
una temperatura comprendida aproximadamente entre 50° y
100°C y preferiblemente a una temperatura de unos 70°C. La
reacción se completa dentro de un periodo de unas 2 a 8 horas
5 y preferiblemente de unas 2 a 4 horas.

Durante la reacción que desplaza el grupo de la
posición 3, el pH del medio de reacción generalmente se des-
plaza moderadamente hacia abajo. La reducción del pH durante
el curso de la reacción no es perjudicial para la reacción
10 global y, por lo tanto, no es necesario añadir reactivos que
mantendrían la mezcla de reacción a pH constante.

La siguiente etapa en la secuencia de reacción se
dirige a la escisión de la función acilo de la posición 7
para producir la función amino libre. Si se desea, esto puede
15 realizarse convenientemente sin aislar el derivado metiltetra-
zoliltio de la etapa anterior. Preferiblemente, este deriva-
do no se aísla y, en este caso, el pH de la mezcla de reac-
ción se reduce al intervalo de 1 a 3 aproximadamente por adi-
ción de ácido. Es preferible que la escisión de la función
20 acilo se realice a un pH del orden de 2,0. Generalmente se
emplea un ácido mineral como ácido clorhídrico, ácido sulfú-
rico, ácido fosfórico y similares. Después la función acilo
se escinde en condiciones ácidas en presencia de un alcohol.
En general, el alcohol que se emplea será un alcohol alquíli-
25 co inferior, como metanol, etanol, alcohol isopropílico y
similares. Cuando el material de partida y, por lo tanto, el
producto final es el ácido libre, la 7-aminocefalosporina 3-
sustituída se aísla de la mezcla de reacción ajustando el
30 pH de la mezcla al punto isoeléctrico (alrededor de 3,9). El
producto resultante precipita a este pH y es fácilmente sepa-

412859

- 7 -



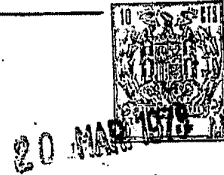
1 rado de la mezcla de reacción. En el caso de que el material
de partida y, por lo tanto, el producto sea un éster de la
7-aminocefalosporina 3-sustituída, este producto puede ser
aislado de la mezcla de reacción simplemente alcalinizando
5 el medio de reacción por adición de una base adecuada.

También existen otros métodos para escindir la fun-
ción acilo de la posición 7 del derivado metiltetrazoliltio.
Por ejemplo, la escisión puede realizarse haciendo reaccionar
el derivado metiltetrazoliltio 7-acilado en presencia de un
10 haluro de fósforo, como pentacloruro de fósforo. En el caso
del derivado 3-metiltetrazoliltio de cefalosporina C, la es-
cisión de la función 7-acilo puede ser efectuada adicionalmen-
te en presencia de un agente nitrosante, como cloruro de ni-
trosilo.

15 La etapa final del procedimiento de esta invención
implica la acilación de la función 7-amino de la cefalospo-
rina para producir un grupo α -hidroxi- α -fenilacetamido en la
posición 7. Se ha encontrado que es muy ventajoso utilizar
ácido anhídrido- α -carboximandélico para este fin. La patente
20 estadounidense nº 3.167.549 menciona el posible uso de ácido
anhídrido- α -carboximandélico para acilar la función 7-amino de
una cefalosporina pero no indica su excepcional adecuación
para la acilación de las tiometil-7-aminocefalosporinas 3-
sustituídas. Se ha descubierto de acuerdo con el procedimien-
to de esta invención que se consigue un mayor rendimiento de
25 producto así como una mayor pureza del mismo acilando el áci-
do 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-car-
boxílico o un derivado del mismo utilizando ácido anhídrido- α -
carboximandélico en lugar de los otros agentes acilantes co-
30 nocidos, como cloruros de ácido, anhídridos mixtos y simila-

412859

- 8 -



1 res. El ácido anhídrido-0-carboximandélico se obtiene fácilmente por reacción de ácido mandélico con fosgeno.

5 Si se emplea como material de partida el ácido libre de la 7-aminocefalosporina 3-sustituída en la etapa de acilación del procedimiento de esta invención, la reacción generalmente se lleva a cabo en un medio acuoso y a un pH neutro o ligeramente ácido. Generalmente el pH estará comprendido entre alrededor de 5,0 y 7,0 y preferiblemente entre alrededor de 6,5 y 7,0. El pH de la mezcla de reacción se obtiene y mantiene utilizando cualquier reactivo adecuado como, por ejemplo, una sal de una base fuerte y un ácido débil como el bicarbonato sódico. El pH también puede ser obtenido y mantenido empleando un agente regulador adecuado, como cualquiera de los mencionados anteriormente u otros agentes reguladores equivalentes conocidos. La naturaleza del agente regulador empleado no es una característica crítica de esta invención. La reacción de la 7-aminocefalosporina con el ácido anhídrido-0-carboximandélico es equimolecular; sin embargo, habitualmente se emplea un ligero exceso molar del orden del 10 % al 50 % aproximadamente del ácido anhídrido-0-carboximandélico, con objeto de garantizar una pérdida mínima y una reacción máxima del compuesto de cefalosporina más costoso. El tiempo de reacción, en general, es bastante corto y la reacción es completa entre unas 0,5 y 2 horas. El tiempo de reacción depende necesariamente de la temperatura a la que transcurre la reacción, siendo tanto más largo cuanto más baja es la temperatura. La acilación generalmente se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 20° y 50°C, siendo especialmente preferida la temperatura ambiente. El producto resultante se obtiene en forma de ácido libre o en forma de una sal adecuada.

10

15

20

25

30



412859

1 de metal alcalino o de metal alcalino-térreo, según las con-
diciones empleadas para aislar el producto. Bajo condiciones
ácidas moderadamente fuertes, se recupera el ácido libre mien-
tras que se obtiene una sal por adición de una sal apropiada
5 del catión deseado como, por ejemplo, un acetato de sodio,
potasio o similares.

10 Cuando se emplea la 7-aminocefalosporina en for-
ma de su ester, se aislará como tal. Para obtener un antibió-
tico activo, será necesario separar la función éster para
producir el ácido libre o una sal farmacéutica aceptable
del mismo.

15 Como ya se ha mencionado, el material de partida
inicial que se emplea en el procedimiento de esta invención
puede ser el propio ácido 7-acilamidocefalosporánico o un
éster derivado del mismo. La protección de la función carbo-
xilo no es esencial para la puesta en práctica del procedi-
miento de esta invención y preferiblemente será evitada. Sin
embargo, en la técnica de la cefalosporina se conocen muchos
grupos protectores del radical carboxi, pudiendo emplearse
20 cualquiera de ellos en el proceso de esta invención. Prefe-
riblemente, si la cefalosporina inicial que se emplea contie-
ne un grupo protector del carboxi, este grupo estará selec-
cionado entre alquilo C₁-C₆, 2,2,2-trihaloetilo, terc-alque-
nilo C₅-C₇, terc-alquinilo C₅-C₇, bencilo, nitrobencilo,
25 tetrahidropiraniilo, succinimidometilo, ftalimidometilo, me-
toxibencilo, dimetoxibencilo, cianometilo, nitrofenilo, dini-
trofenilo, 2,4,6-trinitrofenilo, bis(p-metoxifenil)metilo,
trifenilmetilo, benzohidrilo, benciloximetilo, alcanoil(C₂-
30 C₆)oximetilo, alcanóilo C₂-C₄, fenacilo u otro grupo protec-
tor similar.



412859

1

Los siguientes ejemplos se incluyen para ilustrar el procedimiento de esta invención y no pretendemos limitar el alcance de la misma.

EJEMPLO 1

5

Acido 7-formamido-cefalosporánico

10

En un matraz de una sola boca, de 2 litros de capacidad, se enfrían a -10°C , en un baño de hielo y acetona, 800 ml de ácido fórmico al 98 %. Se añaden 150 ml de anhídrido acético a lo largo de 10 minutos mientras se mantiene la temperatura por debajo de 0°C . Se añaden 100 g (0,37 ml) de ácido 7-aminocefalosporánico y la mezcla se agita durante 10 minutos hasta que la disolución es casi completa. Se somete la solución a vacío y el volumen se reduce a 225 g de una espuma de color pardo. Se añaden 500 ml de acetato de etilo y la mezcla se agita y después se filtra para separar una pequeña cantidad de materia insoluble y se reduce a 135 g de espuma. Se añaden alrededor de 500 ml de acetato de etilo y la mezcla se agita en un baño de hielo. Cristaliza un sólido. Se recoge el sólido, se lava con 200 ml de acetato de etilo y se seca para dar 95,8 g (80 %) de ácido 7-formamido-cefalosporánico, p.f. $135-137^{\circ}\text{C}$.

15

20

25

Los siguientes valores observados expresan el espectro de resonancia magnética nuclear, el espectro infrarrojo, el espectro ultravioleta y el análisis elemental del producto:

30

RMN: $\delta(\text{DMSO-d}_6)$: 2,00 (s, 3, acetyl- CH_3)
3,54 (s, 2, metileno C_2)
4,55, 5,12 (m, 3, metileno C_3 , protón C_6)
5,63, 5,86 (q, 1, protón C_7)
8,12 (s, 1, protón formílico)
9,78, 10,0 (d, 1, protón amídico)

412859

- 11 -

20



1 IR (mull): máximos de absorción: 1770 (β -lactama), 1748,
1710, 1655 (carbonilo de éster, carboxilo y amida) cm^{-1}

UV (regulador a pH 6): $\epsilon_{259} - 9000$

5 Análisis para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: Calculado: C, 44,00; H, 4,03;
N, 9,33; S, 10,68

Encontrado: C, 43,84; H, 3,76;
N, 9,20; S, 10,54

EJEMPLO 2

10 Acido 7-(5'-amino-5'-carboxi)valeramido-3-(1-metil-1H-tetra-
zol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

15 A 800 ml de agua se añaden 27,7 g (0,2 moles) de sal sódica de 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol y la mezcla se calienta a 70°C . Se añaden 88,0 g (0,2 moles) de sal sódica de cefalosporina C y la mezcla se mantiene a 70°C durante unas 2 horas. Después la mezcla se enfría a 20°C y el pH se ajusta a 9 aproximadamente por adición de solución acuosa de hidróxido sódico al 50 %. Se añaden a la mezcla alrededor de 52 g (0,4 moles) de anhídrido propiónico, a lo largo de un periodo de 10 minutos, durante los cuales el pH se mantiene por encima de 8,0 por adición de solución acuosa de hidróxido sódico al 50 %. Se enfría la mezcla y se añade un litro de tetrahydrofurano. Después el pH se ajusta a 1 aproximadamente por adición de ácido clorhídrico concentrado. Entonces la mezcla se satura con cloruro sódico, se separan las capas y la capa orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Se evapora la solución orgánica hasta formar una espuma residual y el residuo se disuelve en metanol. Al enfriar cristaliza un sólido. Se filtra el sólido, se lava y seca dando 65 g (60 %) de ácido 7-(5'-amino-5'-carboxi)-valeramido-3-(1-me-

20

25

30

412859

20 M



1 til-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO 3

Acido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefen-4-
carboxílico

5 En 200 ml de tetrahidrofurano se suspenden 26,0 g (0,05 moles) de ácido 7-(5'-amino-5'-carboxi)valeramido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico y la mezcla se enfría a unos -10°C. Se añaden alrededor de 2 ml de quinoleína y, manteniendo la temperatura de la mezcla por

10 debajo de unos 35°C, se agregan 41 ml (0,6 moles) de cloruro de acetilo. Después la mezcla se enfría a -12°C y se añaden 53 ml (0,33 moles) de dietilanilina. Se enfría de nuevo la mezcla a -12°C y se agregan 20,8 g (0,1 moles) de pentacloruro de fósforo. La mezcla se agita a -12°C durante media hora

15 aproximadamente y después se enfría a -40°C. Se añaden alrededor de 40 ml de etilenglicol y la mezcla se mantiene a 0-5°C durante 2 horas. Se enfría la mezcla a -12°C y se agregan 30 ml de agua. El pH de la mezcla se ajusta a 3,9 por adición de hidróxido amónico y la mezcla se agita durante media hora,

20 durante la cual precipita un sólido que después se recoge por filtración. El sólido se lava sucesivamente con agua y acetona y después se seca para dar ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO 4

Acido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-
carboxílico

25 En un matraz de tres bocas y 500 ml de capacidad, provisto de agitador y termómetro, se suspenden 21,0 g (0,07 moles) de ácido 7-formamidocefalosporánico y 9,68 g (0,07 moles) de sal sódica de 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol en 200 ml de

30

412859

- 13 -



1 agua. El pH se ajusta a 6,9 con hidróxido amónico concentra-
do y la mezcla se calienta durante 3½ horas a unos 70°C. El
pH final de la mezcla es 5,9. Se enfría la solución y se la-
5 va dos veces con 100 ml cada vez de acetato de etilo. Los lí-
quidos de lavado orgánico se desprecian y la capa acuosa se
cubre con una mezcla de 140 ml de acetato de etilo y 160 ml
de tetrahidrofurano. Se ajusta el pH a 2,0 con HCl concentra-
do, se separan las capas y la capa orgánica se lava dos ve-
ces con 40 ml cada vez de agua y después con 100 ml de cloru-
10 ro sódico saturado. La capa orgánica se seca sobre sulfato
magnésico-anhidro y se evapora hasta dar 18,0 g de una espuma
amarilla. Esta última se disuelve en una mezcla de 160 ml de
metanol y 24 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se agita la
solución durante 2½ horas, se añaden 500 ml de agua y la so-
15 lución se lava dos veces con 300 ml cada vez de acetato de
etilo. La capa acuosa se somete a vacío para separar los di-
solventes orgánicos y después se enfría. El pH se ajusta a
3,9 por adición de hidróxido amónico concentrado. El sólido
se separa casi inmediatamente. La mezcla se agita durante
20 una hora aproximadamente en un baño de hielo, se filtra, se
lava con agua y se seca, dando 10,12 g (44 %) de ácido 7-ami-
no-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

RMN: $\delta(D_{2O}/NaHCO_3)$: 3,58, 3,71 (d, 2, C₂)

4,12 (s, 3, CH₃ de tetrazol)

4,17, 4,30 (d, 2, metileno C₃)

5,03, 5,12 (d, 1, protón C₆)

5,43, 5,52 (d, 1, protón C₇)

UV (regulador a pH 6): $\epsilon_{272} = 10.000$

30

412859

- 14 -

20 NA



1

EJEMPLO 5Acido anhidro-O-carboximandélico

5

10

15

20

25

30

En un matraz de tres bocas y 250 ml de capacidad, provisto de un condensador de hielo seco/acetona, agitador, termómetro y tubo de entrada, se disuelven 15,2 g (0,1 moles) de ácido D(-)mandélico en 150 ml de tetrahidrofurano seco. Se recogen 14,2 ml (19,7 g, 0,2 moles) de fosgeno de una botella, bajo un condensador de hielo seco/acetona. Se deja destilar el fosgeno en el matraz de reacción a través del tubo de entrada que se abre por encima de la superficie del líquido. La destilación dura alrededor de una hora y la temperatura asciende desde 23° a 32°C. Después la solución se calienta a 45°C durante un periodo de 7 horas. La mezcla de reacción se reduce a 17,5 g de un sólido blanquecino. El sólido se disuelve en 70 ml de tetracloruro de carbono caliente. Al enfriar cristaliza un sólido que se filtra y lava con tetracloruro de carbono frío dando 14,8 g (83 %) de ácido anhidro-O-carboximandélico, p.f. 74-76°C (desc.).

RMN: $\delta(\text{CDCl}_3)$: 6,00 (s, 1, protón bencílico)
7,50 (m, 5, aromático)

IR: (CHCl_3) : Máximos de absorción: 1885, 1815 (grupos carbonilo, 1235, 1060 C-O-C cm^{-1})

Análisis para $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4$:

Calculado : C, 60,67; H, 3,39

Encontrado: C, 60,97; H, 3,39.

EJEMPLO 6

Sal sódica de ácido 7-(α -hidroxi- α -fenilacetamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

En un vaso de 800 ml se suspenden 20,9 g (0,07 moles) de ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-

412859



1 3-cefem-4-carboxílico en 320 ml de agua. El pH se ajusta a
6,8 con solución de bicarbonato sódico al 5 %. A lo largo de
10 minutos se añaden 14,95 g (0,084 moles) de ácido anhidro-
5 0-carboximandélico, lo que supone un exceso del 20 %. El pH
se mantiene durante una hora a 6,6-6,8 por adición de una so-
lución de bicarbonato sódico al 5 %. Para evitar la formación
de espuma, la mezcla se filtra en 300 ml de acetato de etilo
contenidos en un matraz de succión. El pH se ajusta a 2,0 con
10 ácido clorhídrico concentrado. Se separan las capas y la capa
acuosa se lava con 300 ml de acetato de etilo. Las capas orgá-
nicas combinadas se lavan con 200 ml de agua y se secan sobre
sulfato magnésico anhidro. La solución se evapora hasta 30 g
de espuma amarilla que después se disuelve en 400 ml de eta-
15 nol. La sal sódica se precipita por adición de 70 ml de solu-
ción de acetato sódico 1M en metanol absoluto. La mezcla es-
pesa se agita en un baño de hielo durante una hora, se filtra
se lava con 200 ml de etanol frío y se seca para dar 23,7 g
(70,5 %) de sal sódica de ácido 7-(α -hidroxi- α -fenilacetami-
do)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxí-
20 lico.

RMN: $\delta(D_2O)$: 3,30, 3,44 (d, 2, C₂)

3,82 (s, 3, tetrazol-CH₃)

4,00, 4,07 (d, 2, metileno C₃)

4,86, 4,94 (d, 1, protón C₆)

25

5,17 (s, 1, protón bencílico)

5,47, 5,54 (d, 1, protón C₇)

7,33 (s, 5, protón aromático)

UV(H₂O): $\epsilon_{269} = 10.500$

30

El ensayo polarográfico indica que el producto tie-
ne una pureza del 90,3 %.

412859

- 16 -

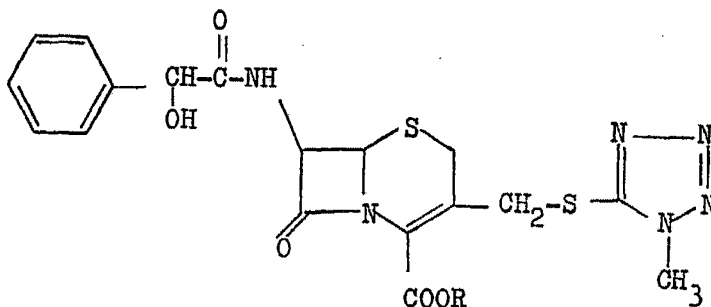


10 JUL 1978

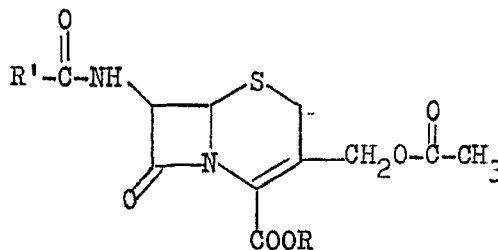
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

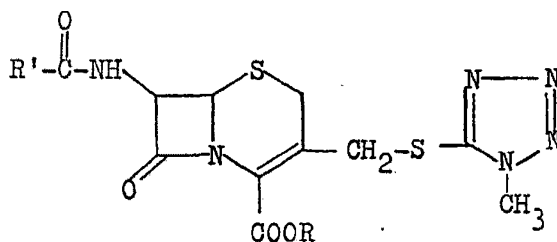
1. Un procedimiento para la preparación de un derivado de 7-(α -hidroxi- α -fenil)acetamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)cefalosporina de fórmula:



caracterizado por: (1) hacer reaccionar un compuesto 7-acilamido-3-acetoximetílico de fórmula:



donde R' es hidrógeno, alquilo C₁ a C₃ o 4-amino-4-carboxibutilo y R es hidrógeno o un grupo protector del radical carboxi con 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol o una sal alcalina, alcalino-térrica o amónica del mismo para producir un compuesto 7-acilamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil) de fórmula

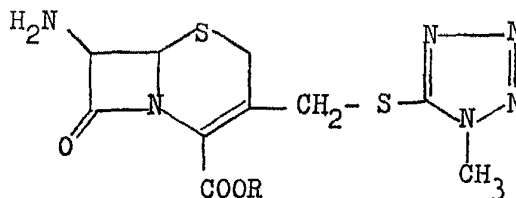


30

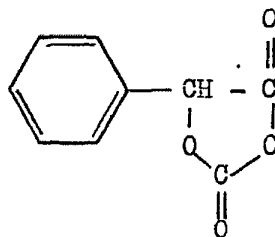
412859



1 (2) escindir el compuesto 7-acilamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-
5-iltiomético) para producir un compuesto 7-amino-3-(1-me-
5 til-1H-tetrazol-5-iltiomético) de fórmula



10 y (3) acilar el compuesto 7-amino resultante con ácido anhí-
dro-0-carboximandélico de fórmula



para producir la cefalosporina antes mencionada.

20 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
caracterizado porque R es alquilo C_1-C_6 , 2,2,2-trihaloetilo,
terc-alquenoilo C_5-C_7 , terc-alquinoilo C_5-C_7 , bencilo, nitro-
bencilo, tetrahidropiraniilo, succinimidometilo, ftalimidome-
25 tilo, metoxibencilo, dimetoxibencilo, cianometilo, nitrofeni-
lo, dinitrofenilo, 2,4,6-trinitrofenilo, bis(p-metoxifenil)-
metilo, trifenilmetilo, benzohidriilo, benciloximetilo, alca-
noil(C_2-C_6) oximetilo, alcanoílo C_2-C_4 o fenacilo.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
caracterizado porque el compuesto 7-acilamido-3-acetoximetí-
lico se hace reaccionar con la sal sódica de 1-metil-1H-tetra-
zol-5-tiol.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3,



412859

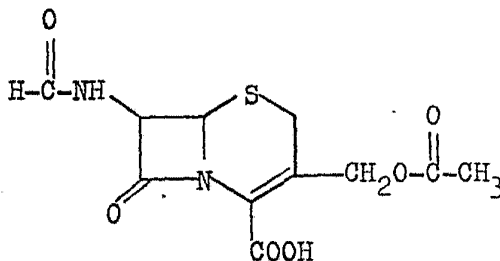
1 caracterizado porque el compuesto 7-acilamido-3-acetoximetílico se hace reaccionar con el metiltetrazolitiol en un medio acuoso a un pH de 5,0 a 7,0 y a una temperatura de 50° a 100° C aproximadamente.

5 5. Un procedimiento según la Reivindicación 4, en el que la escisión de la función acilo del compuesto 7-acilamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiomético) se lleva a cabo en presencia de un alcohol alquílico inferior, bajo condiciones ácidas.

10 6. Un procedimiento según la Reivindicación 5, caracterizado porque la reacción de escisión de la función acilo se lleva a cabo utilizando metanol y ácido clorhídrico concentrado.

15 7. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque la acilación del compuesto 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiomético) con ácido anhídrido-0-carboximandélico se lleva a cabo en un medio acuoso a un pH mantenido aproximadamente entre 6,5 y 7,0 y a la temperatura ambiente.

20 8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula



25 en un medio acuoso con la sal sódica de 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol, a un pH inicial de 6,9 y a una temperatura de unos 70° C, para producir un compuesto 7-formamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiomético) de fórmula

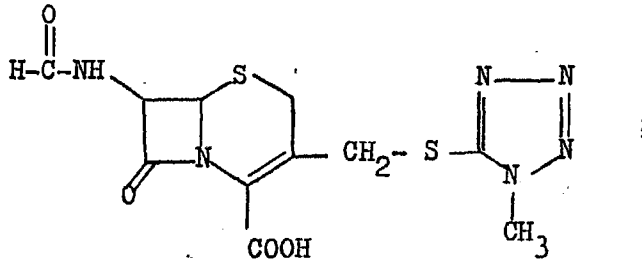
30

412859

- 19 -



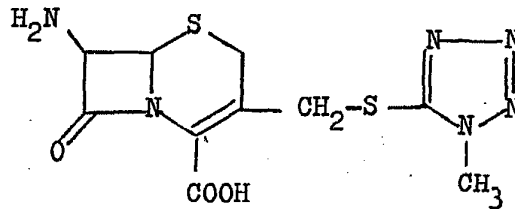
1



5

el compuesto 7-formamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometílico) se escinde para producir un compuesto 7-amino de fórmula

10

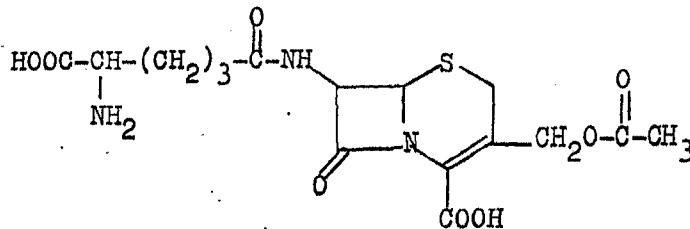


15

y el compuesto 7-amino es acilado con ácido anhídrido-O-carboximandélico en un medio acuoso, a un pH mantenido a 6,6-6,8 y a la temperatura ambiente.

20

9. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar en un medio acuoso un compuesto de fórmula



25

con la sal sódica de 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol, a un pH inicial de 9 aproximadamente y a una temperatura de unos 70°C, para producir un compuesto 7-(5'-amino-5'-carboxi)valeramido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometílico) de fórmula

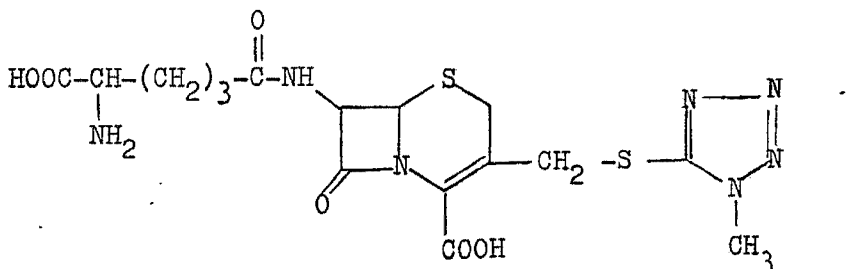
30

412859

- 20 -



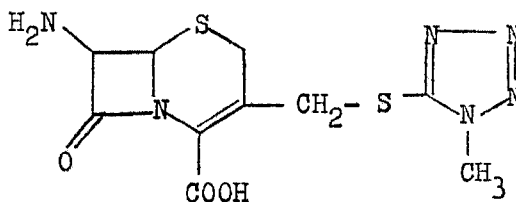
1



5

el compuesto 7-(5'-amino-5'-carboxi)valeramido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometílico) se escinde para producir un compuesto 7-amino de fórmula

10



15

y el compuesto 7-amino se acila con ácido anhídrido- α -carboxi-mandélico en un medio acuoso, a un pH mantenido a 6,6-6,8 y a la temperatura ambiente.

20

10. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO DE 7-(α -HIDROXI- α -FENIL)ACETAMIDO-3-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-ILTOMETIL) CEFALOSPORINA.

25

30

412859 - 21 -



1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva que consta de veintiuna
páginas mecanografiadas .

5

Madrid, 20 de Marzo de 1.973.

BERNARDO UNGRIA

P.P. *[Handwritten signature]*

10

15

20

25

30