

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	451.860	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION	24-Septiembre-1976	

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES: 51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
40063/75	1-Octubre-1.975	Gran Bretaña
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE CEFALOSPORI- NA"		
71 SOLICITANTE (ES)		
PIERREL, S.p.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Via Turati 30 - MILAN (ITALIA)		
72 INVENTOR (ES)		
1) Silvia ZUMIN TRICERRI	Han cedido sus derechos a la soli-	
2) Lino CHIARANI	citante.	
73 TITULAR (ES)		
La misma solicitante		
74 REPRESENTANTE		
D. Pablo Agudo Obregón		

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE CEFALOSPO-
RINA"

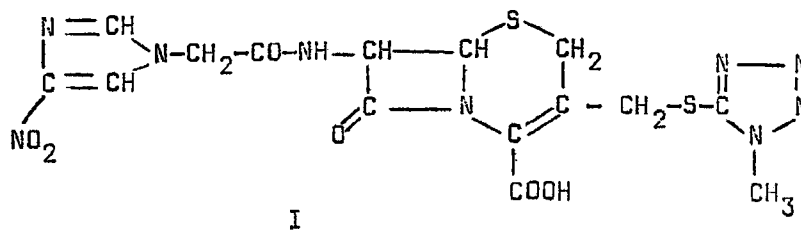
Memoria Descriptiva

La presente invención se refiere al procedimiento para la preparación de un nuevo derivado terapéuticamente activo del ácido 7-aminocefalosporánico (7AAC).

5 Existe siempre la necesidad de agentes antibacterianos mejorados y alternativos para su uso en el tratamiento de infecciones causadas por organismos gram-positivos y gram-negativos y esta invención proporciona una cefalosporina nueva que presen-
ta un espectro de elevada y amplia actividad antibacteriana, útil como agente terapéutico en mamíferos, particularmente en el
10 hombre.

El compuesto de esta invención es químicamente ácido 7-[1-(1H-4-nitroimidazolil)acetil]amino-3-[5-(1H-1-metiltetrazolil)tio]metil-3-cefem-4-carboxílico y está representado por la fórmula estructural.

15



Por conveniencia, este antibiótico será también refe-

renciado aqui con el número de código P-75123.

20 El compuesto de la presente invención se ha convertido para fines farmacéuticos en sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables.

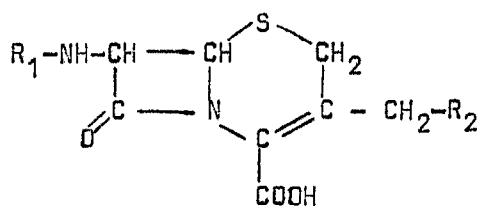
Los cationes no tóxicos aceptables incluyen cationes metálicos tales como sodio y potasio, y cationes de amonio sustituidos tales como $(C_2H_5)_3NH^+$. El nuevo compuesto es en sí mismo un sólido cremoso blanco y cristalino con un peso molecular de 481,47 se funde a los 180°C.

Los cristales son solubles en dimetilsulfóxido y prácticamente insolubles en agua.

30 La sal sódica es estable como sólido y es aproximadamente soluble en un 50% en agua.

El esquema de la reacción de la presente invención está ilustrado a continuación y comprende la reacción de un compuesto, o de una sal del mismo, de la fórmula:

35



II

en el que R₁ es un átomo de hidrógeno o Hal-CH₂-CO, o 1-(1H-4-nitroimidazolil)-CH₂-CO y R₂ es acetoxi o el grupo 5-(1H-1-metiltetrazolil)to:

40

a. Cuando R₁ es 1-(1H-4-nitroimidazolil)-CH₂-CO y R₂ es acetoxi,

... con 1H-1-metiltetrazol-5-tiol o una sal metálica del mismo.

(Ver ejemplo 1).

45 b. Cuando R_1 es hidrógeno y R_2 es el grupo 5-(1H-1-metiltetrazolil)tio, con un derivado reactivo del ácido 1-(1H-4-nitroimidazol) acético. (Ver ejemplo 2).

c. Cuando R_1 es Hal- CH_2 -CO y R_2 es el grupo 5-(1H-1-metiltetrazolil)tio, con una sal metálica de 4(5)-nitroimidazol. (Ver ejemplo 3).

50 Siempre que se emplea el término Hal-(=halógeno), si no se indica específicamente, se refiere a cloro, bromo y similares.

Todos los componentes iniciales de la fórmula II que han de usarse en la invención se pueden preparar mediante toda una variedad de métodos.

55 El ácido 7-[1(H-4-nitroimidazolil)acetil]amino cefalosporánico se puede obtener mediante la reacción de una sal del 7-AAC o de un derivado siliil del 7-AAC con un derivado reactivo del ácido 1-(1H-4-nitroimidazolil) acético, o por reacción de un ácido 7-amino cefalosporánico haloacilado con el 4 (5)-nitroimidazol o su sal metálica de acuerdo con el procedimiento, por ejemplo, tal como se describe más adelante en los ejemplos 4 a 6.

65 El ácido 7-aminocefalosporánico 3-tiolado se puede obtener mediante reacción de ácido 7-AAC con 1H-1-metiltetrazol-5-tiol (ver ejemplo 7).

El ácido 7-amino-3-[5-(1H-1-metiltetrazolil)tio]metil-3-cefam-4-carboxílico puede hacerse reaccionar con un halogenuro haloacetil para obtener el ácido 7-(1-haloacetil)amino-3-[5-(1H-1-metiltetrazolil)tio]metil-3-cefam-4-carboxílico para ser usado
70 como un compuesto inicial, por medio del procedimiento tal como se describe más adelante en el ejemplo 8.

El compuesto inicial de la fórmula II, en la que R₁ es 1-(1H-4-nitroimidazolil)-CH₂-CO y R₂ es acetoxi, se emplea preferentemente como una sal metálica y se hace reaccionar con 1H-1-metiltetrazol-5-tiol o con una sal metálica del mismo por lo que
75 se convierte en el compuesto deseado de la fórmula I.

La reacción descrita anteriormente se efectúa preferentemente en agua o soluciones reguladoras, por ejemplo soluciones de borato, fosfato y similares.
80

El compuesto inicial alternativo de la fórmula II, en la que R₁ es hidrógeno y R₂ es el grupo 5-(1H-1-metiltetrazolil)tio, se hace reaccionar con un derivado reactivo del ácido 1(1H-4-nitroimidazolil) acético para obtener el compuesto deseado de
85 la fórmula I.

La reacción se efectúa en agua y/o un disolvente inerte, por ejemplo acetona, acetonitrilo, cloruro de metileno y en presencia de una base, por ejemplo bicarbonato sódico, trietilamina y similares.

90 El ácido 1-(1H-4-nitroimidazolil) acético se emplea en una forma reactiva mediante el tratamiento con, por ejemplo, clo

ruro de tionil, oxiclорuro de fósforo, pentacloruro de fósforo y similares.

95 El compuesto inicial alternativo de la fórmula II, en la que R_1 es Hal-CH₂-CO y R_2 es el grupo 5-(1H-1-metiltetrazolil) tío se reacciona con una sal metálica de 4(5)-nitroimidazol por lo que se convierte en el compuesto deseado de la fórmula I.

100 La reacción mencionada anteriormente se lleva a cabo en un disolvente inerte, preferentemente dimetilformamida, y en presencia de una base, por ejemplo trietilamina. Después que la reacción está substancialmente completa, el compuesto de la fórmula I es recuperado a partir de la mezcla de reacción en una forma libre mediante técnicas convencionales, por ejemplo, mediante la evaporación del disolvente y/o mediante la adición de
105 agua y ajustando el valor pH a 2,0 con ácido clorhídrico diluido. El producto crudo puede purificarse ulteriormente mediante técnicas convencionales, por ejemplo por recristalización, cromatografía, trituración con disolventes apropiados y similares.

110 El compuesto de la fórmula I se emplea preferentemente para fines farmacéuticos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los cationes no tóxicos aceptables incluyen cationes metálicos tales como cationes de sodio, de potasio y cationes orgánicos tales como (C₂H₅)₃NH⁺.

115 La cefalosporina de la presente invención, es decir el ácido 7-[1-(1H-4-nitroimidazolil)acetil]amino-3-[5-(1H-1-metiltetrazolil)tio]metil-3-cefem-4-carboxílico (P-75123), ha mostrado

"in vitro" una elevada actividad antimicrobiana contra un amplio espectro de microorganismos tanto gram-positivos como gram-negativos.

120 En la tabla I se exponen las concentraciones inhibitorias mínimas(CIM) del P-75123 contra una variedad de bacterias gram-positivas y gram-negativas.

125 La sensibilidad hacia la nueva cefalosporina de las cepas sometidas a prueba fue determinada por el método normal de dilución en doble serie, usando caldo de fosfato de triptosa, caldo de Mueller Hinton, caldo de Todd Hewitt, o caldo de triptosa suministrado por Difco.

130 El caldo fue inoculado con células bacterianas procedentes de un cultivo de 18 horas en el mismo caldo, a 37°C. Una porción de 0,1 ml(conteniendo unas 10^6 células/ml) se añadió a cada tubo obteniendose un volumen final de 5 ml. La concentración final de las células en el caldo fue de $2,10^4$ /ml aproximadamente. Los tubos de ensayo se incubaron a 37°C durante 24 horas y los resultados se expresaron como concentración inhibitoria mínima (CIM), definida como la concentración más baja de antibiótico capaz de impedir el crecimiento o desarrollo de los
135 microorganismos.

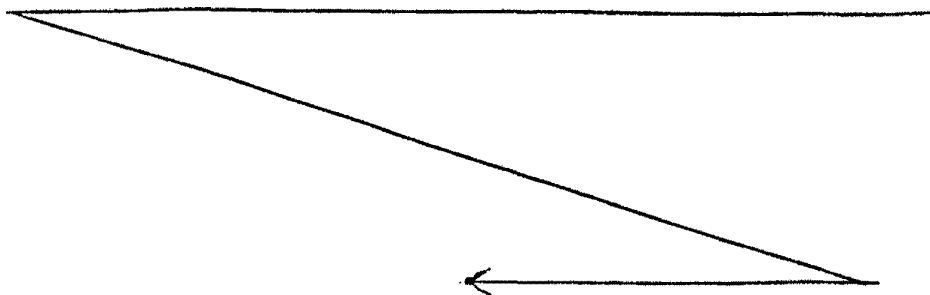


Tabla I

Espectro antimicrobiano del		
140	ácido 7-[1-(1H-4-nitroimidazolil)acetil]amino-3-[5-(1H-1-metiltetrazolil)tilo]metil-3-cefom-4-carboxílico	
Medio*	Organismo sometido a prueba**	Concentración in hibidora mínima (mcg/ ml)
	A Staphylococcus aureus ATCC 6538p ^a	0,195
145	A Staphylococcus aureus ISM 72/10 ^b	0,78
	C Streptococcus mitis ATCC 9895 Ty V	0,195
	C Streptococcus bovis ATCC 15351	0,049
	C Streptococcus uberis ATCC 9927	0,097
	A Streptococcus faecalis ISM 66/54	100
150	C Diplococcus pneumoniae Ty XXVII -- LRP 53	0,097
	A Escherichia coli ATCC 19138 C grupo 6	0,78
	A Shigella dysenteriae ISM-LRP 41	0,78
	A Shigella flexneri ISM-LRP 40	0,78
	A Shigella sonnei ISM-LRP 5	1,56
155	A Enterobacter cloaccae ISM 71/32	> 100
	A Enterobacter liquefaciens ISM 65/33	100
	A Salmonella typhi ISM-LRP 8	0,78
	A Salmonella typhimurium ISM-LRP 29	0,78
	A Arizona sp. ISM 67/9	0,78
160	B Serratia marcescens ISM 68/189	100

A	Citrobacter freundii ISM 65/74	1,56
A	Citrobacter freundii ISM 69/30	0,78
A	Klebsiella pneumoniae ISM 68/67'370 V'	0,78
B	Proteus morgani ISM-LRP 18	50
B	Proteus rettgeri ISM-LRP 21	25
B	Proteus mirabilis ATCC 10005	3,12
B	Proteus mirabilis ISM 66/53	3,12
D	Pasteurella multocida ATCC 6588	0,39
D	Brucella abortus ISM-LRP 15	25
D	Brucella suis ISM 66/35	12,5
A	Pseudomonas aeruginosa ISM-LRP 9	100

(*) Medio para la determinación de MIC : A Caldo de fosfato de triptosa

B Caldo de Mueller Hinton

C Caldo de Todd Hewitt

D Caldo de triptosa

(**) Los números y letras que siguen a los nombres de los microorganismos examinados se refieren a las cepas.

a. cepa sensible a la penicilina

b. cepa resistente a la penicilina, que produce penicilinasas.

En una comprobación ulterior el P-75123 resultó efectivo para inhibir el desarrollo de elementos bacterianos seleccionados aislados clínicos en la prueba de dilución de caldo. Para fines comparativos se incluyó también cefazolina, la sal

185 sódica del ácido 7- $\sqrt{1}$ -(1H-tetrazolil)acetil/mino-3- $\sqrt{2}$ -(5-metil
1,3,4-tiodiazolil)ti \sqrt{e} /metil-3-cefam-4-carboxílico.

En la tabla II, se comparan los valores CIM presentados por las dos cefalosporinas contra varios aislados clínicos de *Klebsiella pneumoniae*.

Tabla II

Organismos sometidos a ensayo *	Concentración inhibitoria mínima (mcg/ml)	
	P- 75123	Cefazolina
190 <i>Klebsiella pneumoniae</i> LRP 128	1,56	25
" " LRP 129	0,39	3,12
195 " " LRP 130	6,25	25
" " LRP 131	3,12	25
" " LRP 132	0,39	1,56
" " LRP 133	0,78	1,56
" " LRP 134	1,56	3,12
200 " " LRP 135	3,12	25
" " LRP 136	3,12	50
" " LRP 137	0,78	0,25

* Las cifras y letras que siguen a los nombres de los microorganismos examinados se refieren a las cepas.

205 En la Tabla III se citan los valores CIM presentados por el P-75123 y la cefazolina contra varios aislados clínicos de *Escherichia coli*.

Tabla III

210	Organismo sometido a ensayo*	Concentración inhibidora mínima (mcg/ml)	
		P 75123	Cefazolina
	Escherichia coli LRP 67	3,12	25
	" " LRP 94	1,56	6,25
	" " LRP 96	1,56	6,25
215	" " LRP 110	0,78	6,25
	" " LRP 143	0,78	1,56
	" " LRP 150	1,56	12,5
	" " LRP 151	1,56	12,5
	" " LRP 152	50	100
220	" " LRP 154	1,56	3,12
	" " LRP 155	1,56	1,56
	" " LRP 156	1,56	6,25
	" " LRP 158	1,56	25
	" " LRP 159	0,78	1,56
225	" " LRP 163	1,56	3,12

* Las letras y cifras que siguen a los nombres de los microorganismos sometidos a ensayo se refieren a las cepas.

En la tabla IV se comparan los valores CIM presentados por las dos cefalosporinas P-75123 y cefazolina contra varios aislados clínicos de cepas de Salmonella spp. resistentes a la ampicilina.

Tabla IV

235	Organismos sometidos a ensayo*	Concentración inhibitoria mínima (mcg/ml)	
		P 75123	Cefazolina
	Salmonella essen LRP 139	1,56	6,25
	Salmonella wien LRP 138	3,12	25
	Salmonella wien LRP 140	6,25	50
240	Salmonella wien LRP 141	6,25	100
	Salmonella heidelberg LRP 142	1,56	12,5

* Las letras y cifras que siguen a los nombres de los microorganismos sometidos a ensayo se refieren a las cepas.

245 La nueva cefalosporina (P-75123) ha mostrado también una actividad muy buena "in vivo", en el tratamiento de ratones infectados en su organismo en general. Ratones hembras Charles River CD 1, que pesaban entre 18 y 20 gramos, fueron inoculados por vía intraperitoneal con 0,5 ml de una suspensión bacteriana con un contenido de organismos suficientes para matar animales no tratados en el plazo de 24 horas.

250 Los animales fueron tratados por vía subcutánea de acuerdo con la nota al pie de la tabla V.

255 Se registró el número de ratones supervivientes a la prueba durante siete días y la ED₅₀ - la dosis en mg/Kg necesaria para proteger la mitad de los animales infectados contra la muerte - se estimó entonces por el método de Reed L.J. y Muench

H. (Amer. J.Hyg., 27, 493-497, 1938). Se realizaron en las mismas condiciones ensayos con cefazolina.

260 En la tabla V, se registra la eficacia del tratamiento intramuscular de ratones infectados en todo el organismo con *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*.

Tabla V

Organismo sometido a ensayo*	ED ₅₀ por tratamiento (mg/Kg)**	
	P-75123	Cefazolina
Klebsiella pneumoniae LRP 128	49	90
Escherichia coli LRP 151	35	35

* Las cifras y letras que siguen a los nombres de los microorganismos examinados se refieren a las cepas.

270 ** Los animales fueron tratados 1, 4 y 7 horas después de la infección.

Con los siguientes ejemplos se trata de ilustrar los métodos para la preparación del producto de la invención.

275 Hay que entender que estos no deben considerarse como limitativos.

280 La cromatografía de capa delgada se llevó a cabo con cromatoplasmas de gel de sílice GF₂₅₄ de 0,25 mm, suministradas por Merck. Los espectros IR se registraron en un espectrómetro Perkin Elmer 257 y los espectros RMN se determinaron en un Varian de 60 Mhz con TMS como norma interna. Los puntos de fusión

ir (KBr), 1780 (β -lactama);
rnm δ (dimetilsulfóxido- d_6), 8,18 (d,5-H, imidazol), 7,68 (d,2-H, imidazol), 4,92 (s,N-CH₂), 3,92 (s,N-CH₃).

Ejemplo 2

310 A una solución agitada de 3,28 g de ácido 7-amino-3-
[5-(1H-1-metiltetrazolil)tio]metil-3-cefem-4-carboxílico y 2,5
g de bicarbonato sódico en 30 ml de agua y 15 ml de acetona en-
friada en una mezcla de agua-hielo se añadieron 2,28 g de acetil
315 cloruro de 1-(1H-4-nitroimidazolil) durante un período de 10 mi-
nutos.

Después de agitar durante 2 horas a 0°C-5°C y durante
2 horas adicionales a temperatura ambiente, el pH se ajustó a
5,5 con ácido clorhídrico 1N y la mezcla reactiva se extrajo
con acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó hasta pH 2
320 con ácido clorhídrico 1N.

El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua-
hielo y éter y se secó al vacío sobre P₂O₅ hasta obtener 2,5 g
crudos del mismo producto que en el ejemplo 1.

Ejemplo 3

325 Una solución de 2,25 g de ácido 7-(bromacetil)amino-
3-[5-(1H-metiltetrazolil)tio]metil-3-cefem-4-carboxílico, 0,800
g de sal sódica de 4(5)-nitro imidazol y trielamina en 15 ml de
dimetilformamida se agitó durante 60 minutos a 0°C y durante la
noche a la temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se ver-
330 tió a continuación en 30 ml de H₂O y se extrajo con acetato de

etilo. La capa acuosa se acidificó hasta un pH 2 con ácido clorhídrico 2N y se extrajo con 2x100 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida dejando un residuo aceitoso que se trató con eter-eter de petróleo (1:1) hasta obtener 2,0 g del mismo producto que en el ejemplo 1.

Ejemplo 4

A una solución agitada de 0,762 g de ácido 7-aminocefalosporánico y 7,5 ml de Et_3N 0,4N (en H_2O) en 14 ml de acetona y 7,5 ml de agua enfriada a -5°C se añadieron 0,700 g de acetilcloruro de 1-(1H-4-nitroimidazolil) durante un período de 60 minutos. El pH se mantuvo a 6,7 con $\text{Et}_3\text{N}-\text{H}_2\text{O}$ (1:1). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a $0^\circ\text{C}-5^\circ\text{C}$ y se concentró bajo presión reducida dejando una capa acuosa que se filtró y se ajustó al pH 2 con ácido clorhídrico 1N. El precipitado formado se filtró, se trituró con éter y se disolvió en una solución acuosa de bicarbonato al 10%.

La solución acuosa se ajustó a pH 3 con 10% de ácido clorhídrico, se filtró y se ajustó a pH 2. El precipitado formado se recogió mediante filtración y se lavó con agua y se secó hasta obtener ácido 7-[1-(1H-4-nitroimidazolil)acetil]aminocefalosporánico casi puro.

Solo una traza con acetona/cloroformo/ácido acético (8:2:1); $\text{rmn}\delta$ (dimetilsulfóxido- d_6), 8,18(d, $J_{25}=1,5$ cps, 5-H, imidazol), 7,70(d, $J_{25}=1,5$ cps, 2-H, imidazol), 4,95(s, N- CH_2);

ir (KBr), 1775 (β -lactama).

Ejemplo 5

360 2,5 g de acetilcloruro de 1-(1H-4-nitroimidazolil) se
añadieron durante un período de 45 minutos a una mezcla agitada
y enfriada (-5°C) de ácido 7-aminocefalosporánico sililado [prepa
rado a partir de 2,92 g de ácido 7-aminocefalosporánico, 0,86 ml
de Me₃SiCl y 1,44 ml de (Me₃Si)₂NH₇ en 40 ml de 1,2-dicloroetano
anhidro que contiene 1,6 ml de N,N-dimetilanilina.

365 Después de agitar durante 30 minutos a 0°C y durante
1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se ver-
tió en 60 ml de agua enfriada mientras se agitaba el conjunto
vigorosamente hasta obtener un precipitado. Se recogió median-
te filtración y se disolvió en bicarbonato de sodio acuoso. La
capa acuosa filtrada se ajustó a pH 2 con 10% de ácido clorhí-
370 drico para formar un precipitado que se filtró, se secó y se
trituró con éter a fin de obtener 2,27 g del mismo producto que
en el ejemplo 4.

Ejemplo 6

375 A una solución de 2,94 g de ácido 7-(bromoacetil)ami-
no cefalosporánico y 1,08 ml de trietilamina en 21 ml de dime-
tilformamida se añadieron 1,5 g de sal sódica de 4 (5)-nitroimi-
dazol. La mezcla se agitó durante 4 horas a 0°C-5°C, se filtró
y se vertió en 42 ml de agua enfriada. Después de ajustar el va-
lor pH de la solución a 2 con ácido clorhídrico 4N el precipita-
380 do formado se recogió, se lavó con agua, se trituró con éter y

se disolvió en 10% de bicarbonato sódico acuoso. La solución acuosa se filtró y se ajustó a pH 2.

385 El precipitado, recogido mediante filtración, se lavó con agua y se secó para obtener 2,46 g del mismo producto que en el ejemplo 4.

Ejemplo 7

390 A una suspensión de 2,72 g de ácido 7-aminocefalosporánico en 20 ml de agua y 10 ml de acetona se añadieron 1,89 g de NaHCO en 20 ml de agua, y la solución resultante se calentó a 40-50°C. Se añadieron 1,45 g de 1H-1-metiltetrazol-5-tiol en 20 ml de acetona y la solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y durante 7 horas a 60°C. El pH se mantuvo entre 7,4 y 7,8 mediante la adición de 1% de NaHCO₃ o NHCl en caso necesario. Cuando la reacción estuvo completa, la solución se enfrió a +2°C y se acidificó hasta obtener un pH de 3,5.

395 El precipitado formado se recogió mediante filtración y se lavó con agua y acetona y se secó. El producto crudo (2,2 g) se purificó mediante suspensión en 30 ml de agua y añadiendo 2,3 ml de HCL, 6N.

400 La suspensión ácida se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos (el espectro rnm no presentó residuo acetoxi).

405 Después de la filtración a través de Celite el filtrado se enfrió y se ajustó a pH 3,5 con 15% de NaOH. El precipitado se filtró, se lavó con agua y acetona y se secó. Producción 1,3 g.

Solo una traza con acetona/cloroformo/ácido acético (8:2:1) para el ácido 7-amino-3- β -(1H-1-metiltetrazolil)tio γ metil-3-cefem-4-carboxílico.

Ejemplo 8

410 A una suspensión de 7,28 g de ácido 7-amino-3- β -(1H-1-metiltetrazolil)tio γ metil-3-cefem-4-carboxílico en 55 ml de agua y 20 ml de acetona se añadieron 5,44 g de NaHCO₃. La solución se enfrió a +3°C y se añadieron 5,44 g de bromuro bromoaceto bajo rápida agitación.

415 La mezcla se agitó durante 60 minutos a 20°C y a continuación el valor pH se ajustó a 4 con H₃PO₄ al 40%. Después de la filtración a través de Celite el filtrado se enfrió y se ajustó a pH 2 con H₃PO₄ al 40%. La mezcla se extrajo con acetato de etilo 3 x 100 ml. La capa orgánica se lavó, se sacó y se
420 evaporó al vacío hasta proporcionar un residuo que se trituró con éter.

Producción 5,4 g de ácido 7-(bromoacetil)amino-3- β -(1H-1-metiltetrazolil) tio γ metil-3-cefem-4-carboxílico.

425 Solo una traza con acetona/cloroformo/ácido acético (8:2:1).

Ejemplo 9

430 A una suspensión de 16 g de ácido 7- β -(1H-4-nitroimidazolil)acetil γ amino-3- β -(1H-1-metiltetrazolil)tio γ metil-3-cefem-4-carboxílico en 800 ml de metanol se añadieron 25,6 ml de NaOH al 5% en metanol. La solución se filtró y evaporó. El resi

duo se trituró con acetona, se recogió por medio de filtración y se secó sobre P₂O₅ bajo presión reducida durante un día.

Producción 14,5 g.

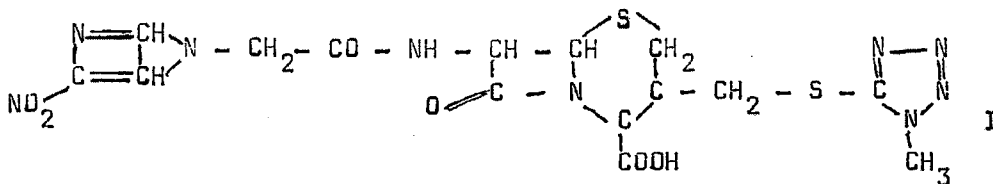
La sal incolora contiene 1,7% de agua.

435

REIVINDICACIONES

1). Procedimiento para la preparación de un compuesto de cefalosporina de fórmula I

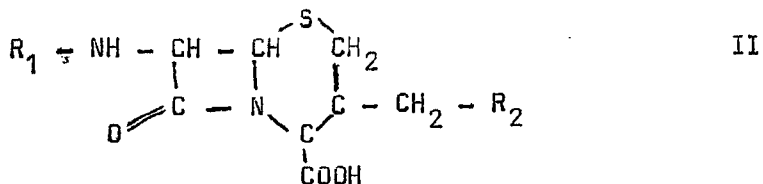
440



o sus sales no tóxicas, tales como sal sódica, pótasica o de amonio sustituidas, farmacéuticamente aceptables, caracterizado por hacer reaccionar en agua o disolventes inertes un compuesto

445

de fórmula II, o una sal del mismo:



450

en la que R₁ es un átomo de hidrógeno ó Hal-CH₂-CO, ó 1-(1H-4-nitroimidazolil)-CH₂-CO y R₂ es acetoxi o el grupo 5-(1H-1-metiltetrazolil)tio, con:

a) 1H-1-metiltetrazol-5-tiol o una sal metálica del mismo, en el caso en que R₁ = 1-(1H-4-nitroimidazolil)-CH₂CO; R₂ = acetoxi;

Handwritten mark

- 455 b) un derivado reactivo de ácido 1-(1H-4-nitroimidazolil)acético, en el caso en que $R_1 = H$ y $R_2 =$ grupo 5-(1H-1-metiltetrazolil)tio ;
- c) o con una sal metálica de 4(5)-nitroimidazol, en el caso en que $R_1 = Hal-CH_2-CO$, y $R_2 =$ grupo 5-(1H-1-metiltetrazolil)tio, siendo Hal = Cl, Br, y similares.
- 460

2). "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE CEFALOSPORINA".

Esta memoria consta de 20 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 24 de Septiembre de 1.976

