

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19	ES	11	21	10	A 1
		NÚMERO		458929	
		22		FECHA DE PRESENTACION	

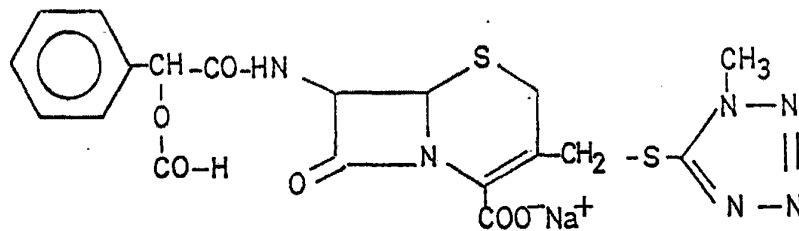
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DEL 7-(D-2-FORMILOXI-2-FENILACE-TAMIDO)-3-(1-METILTETRAZOL-5-TIOMETIL)-3-CEFÉN-4-CARBOXILATO SÓ-DICO".		
71 SOLICITANTE (S)		
CENTRO DE INVESTIGACIÓN HOSBON, S. A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Barcelona, calle Montaña, 83-87		
73 INVENTOR (ES)		
D. José Alfonso ORTIZ HERNÁNDEZ y D. Alberto JURADO SOLER		
75 TITULAR (ES)		
77 REPRESENTANTE		
Don Ignacio PONTI GRAU		

La presente patente de invención tiene por objeto un nuevo procedimiento para la obtención de una cefalosporina semisintética, dotada de notables propiedades terapéu-
 5 tratamiento de infecciones causadas por bacterias gram positivas y gram negativas.

Una de las ventajas principales de dicho compuesto es su bajo grado de toxicidad, de modo que a diferencia de otros derivados cefalosporánicos, no presenta nefrotoxi-
 10 cidad, lo cual lo hace particularmente adecuado en tratamientos prolongados.

El compuesto de la invención responde a la siguiente fórmula estructural.



es decir que se trata del 7-(D-2-formiloxi-2-fenilacetamido-3-(1-metiltetrazol-5-tiometil)-3-cefén-4-carboxilato sódico.
 15

Según la presente invención, este nuevo procedimiento para obtener dicho derivado cefalosporánico, consiste en hacer reaccionar el ácido 7-amino cefalosporánico, cuyo grupo amino se halla bloqueado por un grupo protector,
 20 con el 1-metil-5-mercaptotetrazol, en medio acuoso o hidroacetónico y a una temperatura comprendida entre 50 y 80°C y posterior hidrólisis ácida, con lo que se obtiene el ácido

7-amino-3-(1-metil-tetrazol-1-tiometil)-3-cefén-4-carboxí-
lico.

A una solución de este ácido en un medio hidroa-
cetónico, se le añade una solución, en un medio orgánico i-
5 nerte, de Cloruro de O-formil mandeloilo, el cual se ha
preparado previamente por O-formilación del ácido D(-)-man-
dólico con ácido fórmico y posterior tratamiento con un a-
gente de halogenación.

Obtenemos de esta forma el ácido 7-(D-2-formilo-
10 xi-2-fenilacetamido-3-(1-metiltetrazol-5-tiometil)-3-cefén-
-4-carboxílico, el cual por adición de una sal sódica en
medio anhidro da lugar al compuesto objeto de la presente
invención.

El 1-metil-5-mercaptotetrazol empleado puede ob-
15 tenerse según el método descrito por R. Stollé y Fr. Henke-
Stark: J. Prakt. Chem. 124, 261-300 (1930).

Si es preciso, el producto así obtenido se somete
a un proceso de purificación, normalmente mediante recrís-
talización.

20 A título ilustrativo y no limitativo del nuevo
procedimiento de obtención expuesto en la presente memoria,
se detallan a continuación unos ejemplos prácticos de pre-
paración de este compuesto.

EJEMPLO 1.

25 Obtención de ácido 7-amino-3-(1-metil-tetrazol-
-5-tiometil)-3-cefén-4-carboxílico.

A una suspensión agitada y fría de 5,446 g (0,02
mols) del ácido 7-aminocefalosporánico en 35 ml de H₂O, se

añaden lentamente 1,8 ml (0,021 mols) de una solución acuosa de formaldehído al 35%. A continuación se añaden 11,8 ml de NaOH 2N hasta conseguir disolución total (pH = 8).

La solución resultante se añade lentamente sobre 700 ml de alcohol isopropílico frío. El sólido precipitado se filtra y se seca en estufa de vacío.

Se obtienen de esta forma 4,3 g (Rendimiento 70,2%), del ácido 7-metilidenamino cefalosporánico.

Se disuelven 3,5 g (0,01144 mols) del producto anterior en 40 ml de H₂O y a dicha solución se le añade otra solución preparada previamente con 2 g (0,0172 mols) de 1-metil-5-mercaptotetrazol y 1,5 g de CO₂HNa en 35 ml de H₂O.

Se calienta el conjunto hasta una temperatura de 65°C durante 3 horas, y transcurrido dicho tiempo se deja enfriar hasta 5°C. Se añaden entonces 100 ml de acetona y se ajusta el pH a 3,9 mediante la adición de ClH 3N. Se agita la mezcla mantenida a baja temperatura durante 30 minutos; se filtra, se lava con acetona y se seca con estufa de vacío a 40°C.

Se obtienen 2,4 g (Rendimiento 64%), del ácido 7-amino-3-(1-metil-tetrazol-5-tiometil)-3-cefén-4-carboxílico.

EJEMPLO 2.

Preparación del Cloruro de O-formilmandelóilo.

A 250 ml de ácido fórmico del 100% se añaden con agitación 15,2 g (0,1 mols) de ácido D-(-)-mandélico. La mezcla se deja a temperatura ambiente durante tres días. Se

concentra la solución a presión reducida; el residuo se disuelve en benceno y se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra, se concentra a sequedad y se obtienen 11 g del éster fórmico del ácido D-(-)-mandélico. Rendimiento = 61%.

Una solución de 11 g (0,061 mols) del producto anterior en 100 ml de benceno anhidro y 7,6 g (0,064 mols) de cloruro de tionilo se calienta a ebullición durante 3 horas. Se elimina el benceno y el exceso de cloruro de tionilo por evaporación en vacío de trompa. El producto obtenido, el cloruro de O-formilmandeloilo, se destila en bomba de vacío.

EJEMPLO 3

Preparación del 7-(D-2-formiloxi-2-fenilacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-tiometil)-3-cefén-4-carboxilato sódico.

A una solución agitada y fría de 6,56 g (0,02 moles) del ácido 7-amino-3-(1-metiltetrazol-5-tiometil)-3-cefén-4-carboxílico en 200 ml de agua y 200 ml de acetona con 10 g (0,12 moles) de bicarbonato sódico, se añade lentamente una solución de 3,97 g (0,02 moles) de cloruro de O-formil-mandeloilo en 40 ml de acetona. Una vez añadido el reactivo se agita 1 h en frío y después 1,5 h a temperatura ambiente. Se elimina la acetona a presión reducida. La solución acuosa, se vierte sobre una mezcla de 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua. Se ajusta el pH a 2 añadiendo C1H 6N. Se filtra, se decanta y la fase acuosa se extrae con 100 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava

dos veces con agua y las aguas de lavado se extraen dos veces con porciones de 75 ml de acetato de etilo cada una. Se reúnen los extractos orgánicos y se secan sobre SO_4Na_2 . Se filtra, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se trata con éter etílico para provocar la cristalización. El sólido obtenido se seca, obteniéndose 7,6 g del ácido 7-(D-2-formiloxi-2-fenilacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-tiometil)-3-cefén-4-carboxílico.

se disuelven 6 g (0,0123 moles) del ácido en 30 ml de etanol absoluto y se añaden 12,3 ml de una solución 1N de acetato sódico en metanol anhidro. La mezcla se agita 2 h en frío. Se filtra y se lava repetidas veces con acetona. Se obtiene 3,7 g de 7-(D-2-formiloxi-2-fenilacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-tiometil)-3-cefén-4-carboxilato sódico. P.F. = 180-185°C. Absorción U.V.: $E_1^{1\%}$ cm (agua) = 208 (λ max. = 264+ 2 nm). Espectro de Infrarrojo: 3300, 1760, 1730, 1680, 1640, 1530, 1170 y 700 cm^{-1} , bandas más significativas y características.

se comprende que serán independientes del objeto de la invención cuantos detalles accesorios puedan presentarse que no alteren, cambien o modifiquen su esencialidad.

R E I V I N D I C A C I O N E S

1. Procedimiento para la obtención del 7-(D-2-
 -formiloxi-2-fenilacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-tiometil)
 -3-cefén-4-carboxilato sódico, caracterizado porque se hace
 reaccionar el ácido 7-amino cefalosporánico, con el grupo a-
 5 mino protegido, con el 1-metil-5-mercapto tetrazol, en me-
 dio acuoso o hidroacetónico y a una temperatura comprendida
 entre 50 y 80°C, y se efectúa una posterior acilación con
 cloruro del ácido O-formilmandelóilo.

2. Procedimiento para la obtención del 7-(D-2-
 10 -formiloxi-2-fenilacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-tiometil)
 -3-cefén-4-carboxilato sódico, según la reivindicación 1,
 caracterizado porque la amina del ácido cefalosporánico es-
 tá protegida en forma de imina.

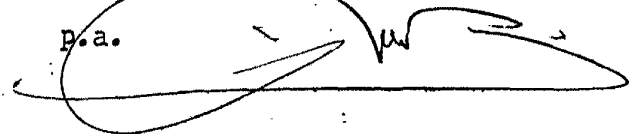
3. Procedimiento para la obtención del 7-(D-2-
 15 -formiloxi-2-fenilacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-tiometil)
 -3-cefén-4-carboxilato sódico.

La presente memoria consta de siete hojas foliadas.

Barcelona, 19 de mayo de 1.977

CENTRO DE INVESTIGACIÓN HOSBON, SA

p.a.


 A large, stylized handwritten signature in black ink, written over the printed name of the company.