



ESPAÑA

| | | | | |
|-------|----|-----------------------|----------|-------|
| 19 ES | 11 | NUMERO | 463678 | 10 A1 |
| | 21 | | | |
| | 22 | FECHA DE PRESENTACION | 28-10-77 | |

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|-----------------|----------|---------|
| 30 PRIORIDADES: | 32 FECHA | 33 PAIS |
| 31 NUMERO | | |
| 737.971 | 2-11-76 | EE.UU. |

| | | |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | C07F//A61K | |

| |
|--|
| 64 TITULO DE LA INVENCION |
| "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVAS CEFALOSPORINAS". |

| | |
|------------------------|------------------------|
| 71 SOLICITANTE (S) | (BERGES CASE 27-SPAIN) |
| SMITHKLINE CORPORATION | |

| |
|--|
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE |
| 1500 Spring Garden Street, Filadelfia, Pensilvania 19101, Estados Unidos de América. |

| |
|-------------------|
| 72 INVENTOR (ES) |
| DAVID ALAN BERGES |

| |
|-----------------|
| 73 TITULAR (ES) |
| |

| | |
|---------------------------------|--------------|
| 74 REPRESENTANTE | (P.- 67.268) |
| DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ | |

Concedido el presente acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta. UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

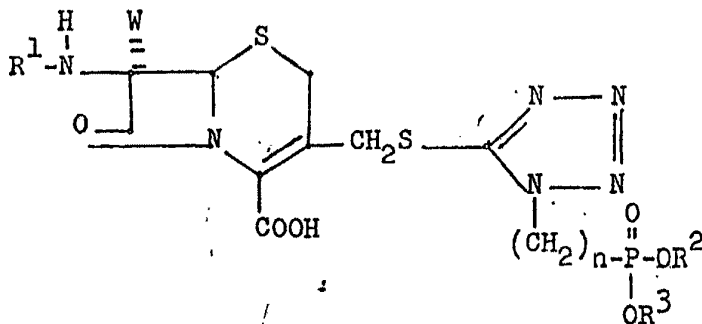
20.11.1976

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS CEFALOSPORINAS"

= = = = =

Esta invención se refiere a una nueva serie de compuestos de cefalosporina que tienen actividad antibacteriana cuando se administran parenteralmente, y a intermediarios para su preparación. Particularmente, las estructuras de los compuestos de cefalosporina biológicamente activos de esta invención están caracterizadas por tener un grupo tetrazoliltio-metilo substituido por fosfonoalquilo o fosfonoalquilo esterificado en la posición 3 del núcleo cefémico. También, esta invención se extiende a métodos y composiciones para tratar ciertas infecciones bacterianas usando estos nuevos compuestos, así como a ciertos intermediarios químicos y métodos para preparar los compuestos más adelante descritos.

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



en donde:

W es hidrógeno o metoxi;

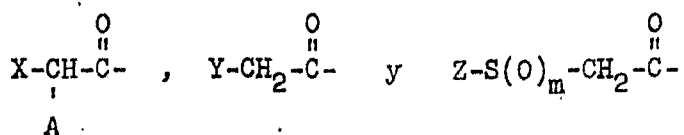
R¹ es un grupo acilo farmacéuticamente aceptable, conocido como un 7-substituyente en el campo de las cefalosporinas;

R² y R³ son, cada una, hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

n es de 1 a 5,

o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable, no tóxico de los mismos.

Son representantes de los substituyentes 7-acilo de los compuestos de la fórmula I, aquellos seleccionados del siguiente grupo:



en donde:

alfa-hidroxifenilacetamido
alfa-aminofenilacetamido
alfa-amino-4-hidroxifenilacetamido
trifluorometiltioacetamido
2,2,2-trifluoroetilsulfinilacetamido
2,2,2-trifluoroetiltioacetamido
cianoacetamido
alfa-carboxitienilacetamido
alfa-carboxifenilacetamido
alfa-sulfofenilacetamido
metilsulfonilacetamido
cianometiltioacetamido
3-sidnonacetamido
1-tetrazolilacetamido
2-tienilacetamido
4-piridiltioacetamido
2 -aminometilfenilacetamido

Son algunos ejemplos de los compuestos de esta invención, ácido 7beta-D-mandelamino-3-(1-dietoxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, ácido 7beta-D-mandelamido-3-(1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, ácido 7beta-D-mandelamido-3-(1-fosfonometiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, ácido 7beta-(2-tienilacetamido)-3-(1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, ácido 7beta-(1-

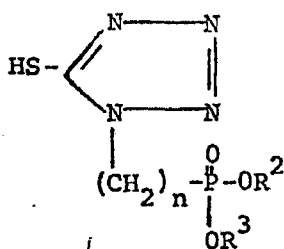
tetrazolilacetamido)-3-(1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, ácido 7beta-cianometil-tioacetamido-3-(1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-iltio-
metil)-3-cefem-4-carboxílico, ácido 7beta-(D-alfa-aminofenilacetamido)-3-(1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiome-
til)-3-cefem-4-carboxílico, ácido 7beta-(D-alfa-amino-4-hidro-
xifenilacetamido)-3-(1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-il-
tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, ácido 7beta-D-mandelamino-
7alfa-metoxi-3-(1-fosfonometiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-
4-carboxílico, ácido 7beta-(D-alfa-aminofenilacetamido)-7alfa-
metoxi-3-(1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-
3-cefem-4-carboxílico, ácido 7alfa-metoxi-7beta-trifluorome-
tiltioacetamido-3-(1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-il-
tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, ácido 7alfa-metoxi-7beta-(2-
tienilacetamido)-3-(1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-il-
tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, ácido 7beta-D-mandelamino-
7alfa-metoxi-3-(1-dietoxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-
-cefem-4-carboxílico y ácido 7beta-D-mandelamido-7alfa-meto-
xi-3-(1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-
cefem-4-carboxílico.

Se reconocerá que el grupo de ácido 4-carboxílico de los compuestos de la fórmula I puede esterificarse fácilmente mediante métodos bien conocidos en la técnica. Estos ésteres incluyen, por ejemplo, ésteres alquílicos y arílicos simples así como ésteres que se desdoblan fácilmente, dentro

del cuerpo, al ácido de origen, tales como ésteres indanílico, pivaloiloioximetílico, acetóioximetílico, propioniloioximetílico, gliciloioximetílico, fenilgliciloioximetílico y tienilgliciloioximetílico, y otros. Por supuesto, cuando A es COOH, este grupo puede ser esterificado similarmente. Todos los ésteres se incluyen dentro del alcance de esta invención.

Los derivados de cefalosporina que tienen substituyentes 7-acílicos como se definieron anteriormente, se encuentran bien documentados en la técnica anterior. Se conoce también la substitución por grupos S-tiometilo heterocíclicos variadamente substituidos, incluyendo tetrazoliltiometilo, en la posición 3 del núcleo cefémico. No se cree que se conozcan en la técnica referencias a los compuestos de cefalosporina que contienen la porción 3-(tetrazolilo-substituido por fosfonoalquilo o fosfonoalquilo esterificado)-tiometilo aquí descrita.

Cuando W es hidrógeno, los compuestos de la fórmula I se preparan preferiblemente acilando ácido 7beta-aminocefalosporánico (7-ACA) con un agente acilante apropiado, adecuadamente protegido según sea necesario, y después desplazando el grupo 3-acetoxi con el fosfonoalquiltetrazolitiol o fosfonoalquilo esterificado-tetrazolitiol deseado de la fórmula:



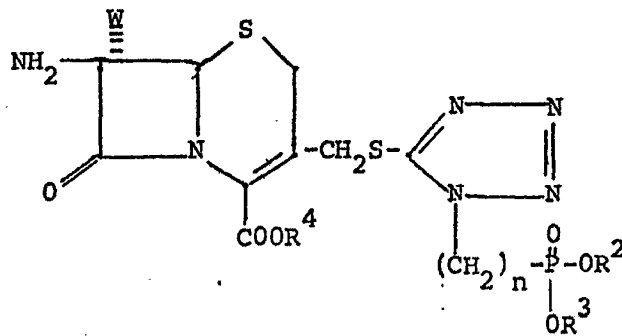
FORMULA II

en donde: n es de 1 a 5; y R² y R³ son hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cada uno, con separación subsecuente del grupo o grupos protectores. Cuando se usan ciertos agentes de acilación, por ejemplo derivados activados y protegidos de ácido mandélico, se prefiere separar el grupo protector de la cadena lateral en 7 antes del desplazamiento.

El grupo de ácido carboxílico del agente acilante en el primer paso de esta reacción, la 7-acilación, se activa mediante cualquiera de los métodos normales, tales como conversión al anhídrido mixto, cloruro de ácido, imidazolida de ácido o éster activado. Además, puede usarse un reactivo tal como dicitclohexilcarbodiimida siempre que el grupo carboxilo sobre el núcleo cefémico esté protegido con un grupo protector fácilmente separable, tal como un éster benzhidrílico, t-butílico, tricloroetílico, bencílico, benciloximetílico, p-metoxibencílico o p-nitrobencílico. Cuando A es NH₂, el grupo alfa-amino del agente acilante es protegido, preferiblemente, antes de la acilación con un grupo protector fácilmente separable, conocido en la técnica, tal como t-butoxicarbonilo,

tricloroetóxicarbonilo, benciloxicarbonilo, el aducto de acetato de metilo o grupos similares usados comúnmente en la síntesis de péptidos.

Alternativa y preferiblemente, cuando W es metoxi, los compuestos de la fórmula I se preparan mediante acilación como se describió anteriormente, de un núcleo de 7beta-amino-3-(tetrazoliltiometilo substituido con fosfonoalquilo o fosfonoalquilo esterificado)-cefalosporina apropiado, de la fórmula III:



FORMULA III

en donde W es hidrógeno o metoxi; n es de 1 a 5; R² y R³ son cada uno hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R⁴ es hidrógeno o un grupo protector, con un agente acilante apropiado y después separando los grupos protectores cuando están presentes.

Los grupos protectores pueden separarse de conformidad con métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo con ácido trifluoroacético cuando se usan grupos protectores

t-butilo o t-butoxicarbonilo. La sal resultante se convierte al producto iónico híbrido o de zwitter o al ácido libre por medio de una resina básica de intercambio de iones tal como la resina de intercambio de iones poliestirenamina (por ejemplo Amberlite IR-45) o similares, mediante alcalinización de una solución acuosa de la sal.

Los agentes acilantes usados como materiales de partida son o bien conocidos, o bien se preparan por métodos conocidos.

Los materiales de partida de 7beta-amino-3-(alquil-tetrazoliltiometilo substituido con fosfonoalquilo y fosfonoalquilo esterificado)-cefalosporina de la fórmula III, en donde W es hidrógeno, se preparan por reacción de ácido 7beta-aminocefalosporánico y un tetrazolitiol substituido de la fórmula II, y después esterificando.

Cuando W es metoxi, los núcleos de 7beta-amino-7alfa-metoxiccefalosporina de la fórmula III se preparan por reacción de la correspondiente 7beta-amino-3-(tetrazoliltiometilo substituido)-cefalosporina en donde W es hidrógeno y R⁴ es un grupo protector, tal como un grupo t-butilo, con 3,5-di-t-butil-4-hidroxibenzaldehído, con separación azeotrópica de agua. El tratamiento subsecuente del producto así formado con dióxido de plomo y reacción del intermediario oxidado con metanol seguida por desdoblamiento de la función de imina con, por ejemplo, el reactivo de Girard T (cloruro de trimetilaminoaceto-

hidrazida), seguido por separación del grupo o los grupos protectores, según se desee, dan los compuestos de la fórmula III. Cuando cualquiera o ambos de los grupos R^2 y R^3 son hidrógeno, el o los grupos hidroxilo libres están también protegidos, por ejemplo, como un éster ter-butílico.

Los dialcoxifosfinilalquiltetrazoltioles de la fórmula II en los cuales R^2 y R^3 son alquilo ambos, se preparan por reacción de un dialquilfosfinilalquilditiocarbamato, tal como 1-(dietoxifosfinil)metilditiocarbamato de metilo con una azida tal como azida de sodio. Los dialcoxifosfinilalquilditiocarbamatos se preparan por tratamiento de un ácido dialquilaminoalquilfosfónico, por ejemplo aminometilfosfonato de dietilo, con disulfuro de carbono y un halogenuro de alquilo tal como yoduro de metilo, en presencia de una base, tal como hidróxido de potasio.

Los ésteres dialquílicos de aminoalquilfosfonato no conocidos en la técnica se prepara por tratamiento de un ftalimidoalquilfosfonato de dialquilo con hidrazina de conformidad con el procedimiento de Yamauchi y otros, Bull. Chem. Soc. Japan 48:3285 (1975). Los ftalimidoalquilfosfonatos de dialquilo se preparan a través de reacción de una N-hidroxialquiltalimida con tribromuro de fósforo, seguida por reacción de la N-bromoalquiltalimida así formada con un fosfito de trialquilo como es descrito por Yamauchi y otros, Bull. Chem. Soc. Japan 45:2531 (1972).

Cuando uno de los grupos R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo, los alcoxihidroxifosfinilalquiltetrazoltioles de la fórmula II se preparan por hidrólisis básica de los correspondientes dialcoxifosfinilalquiltetrazoltioles.

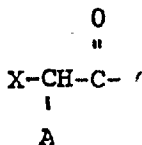
Cuando R^2 y R^3 son hidrógeno ambos, los fosfonoalquiltetrazoltioles de la fórmula II se preparan por tratamiento de los correspondientes dialcoxifosfinilalquiltetrazoltioles con una mezcla de ácidos clorhídrico y acético concentrados.

Los compuestos de las fórmulas II y III son también considerados como objetos de esta invención.

Algunos compuestos de esta invención son capaces de formar sales con, por ejemplo, los metales alcalinos tales como sodio o potasio, los metales alcalino-térreo tales como calcio o con el catión amonio. Cuando A es NH_2 , los compuestos pueden existir como el ion híbrido o de zwitter o ya sea como una sal ácida o una sal básica. Estas sales se preparan mediante métodos normales usando una amplia variedad de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, conocidos en la técnica, y se consideran también como objetos de esta invención.

Los compuestos de la fórmula I y las sales de los mismos pueden también existir como hidratos o solvatos. Todos los hidratos, solvatos y fracciones de los mismos se consideran como estando abarcados dentro del alcance de esta invención.

Se reconocerá que debido al átomo de carbono alfa-asimétrico en el grupo 7-acetamido de la fórmula I, cuando R^1 es



existirán isómeros ópticos. Se obtienen productos racémicos o resueltos dependiendo de que se use un ácido de cadena lateral racémica o resuelta como un agente acilante. Los ácidos de cadena lateral resuelta se obtienen fácilmente de los compuestos racémicos por resolución de conformidad con los métodos bien conocidos, incluyendo la cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido o base ópticamente activo. Todos los isómeros, incluyendo los isómeros separados y mezclas de los mismos, se incluyen dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de la fórmula I tienen actividad antibacteriana contra organismos tanto Gram-positivos como Gram-negativos. Las concentraciones inhibitoras mínimas (CIM) varían de 0.1 a más de 200 mcg/ml en pruebas in vitro. Los resultados de prueba para los compuestos hidrato de la sal de sodio de ácido 7beta-D-mandelamido-3-(1-dietoxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (Compuesto A), hidrato de la sal disódica de ácido 7beta-D-mandelamido-3-(1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (Compuesto B) y ácido 7beta-D-mandelamido-3-(1-fosfonometiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (Compuesto C) se dan en seguida. Los resultados mostrados entre pa-

réntesis son aquellos obtenidos para la cefazolina.

| <u>Bacteria</u> | <u>CIM (mcg/ml)</u> | | |
|------------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------|
| | <u>Compuesto A</u> | <u>Compuesto B</u> | <u>Compuesto C</u> |
| S. aureus SK 127 | 3.1, 6.3 (0.4) | 6.3 (0.4) | 6.3 (0.4) |
| S. aureus SK 23390 | 0.8 (0.4) | 1.6 (0.2) | 3.1 (0.2) |
| S. villaluz SK 70390 | 50 (200) | >200 (100) | >200 (200) |
| Strep. faecalis HH 34358 | 12.5, 25 (6.3) | 100, 50 (6.3) | 200 (6.3) |
| E. coli SK 12140 | 6.3 (0.8) | 0.4, 0.8 (0.8) | 3.1 (0.8) |
| E. coli HH 33779 | 12.5 (1.6), 6.3 (0.8) | 1.6 (0.8) | 3.1 (0.8) |
| Kleb. pneumo. SK 4200 | 3.1, 1.6 (0.8) | 0.4 (1.6) | 1.6 (0.8) |
| Kleb. pneumo. SK 1200 | 3.1 (1.6) | 0.4 (0.8) | 0.8 (0.4) |
| Salmonella ATCC 12176 | 3.1 (0.8), 1.6 (0.4) | 1.6 (0.8), 0.2 (0.4) | 0.8 (0.4) |
| Pseudo. aerug. HH 63 | >200 (>200) | >200 (>200) | >200 (>200) |
| Serratia marc. ATCC 13880 | 25 (>200), 12.5 (50) | 6.3 (>200), 3.1 (50) | 3.1 (50) |
| Proteus morgani 179 | 3.1 (200), 1.6 (100) | 1.6 (200), 0.1 (100) | 50 (100) |
| Entero. aerog. ATCC 13048 | 12.5 (1.6) | 3.1 (1.6) | 6.3 (1.6) |
| Entero. cloacae HH 31254 | 3.1 (0.8) | 0.8 (0.8) | 1.6 (0.8) |
| Proteus mirabilis 444 | 3.1, 1.6 (3.1) | 1.6 (3.1) | 0.4 (3.1) |

En la prueba de protección de ratones in vivo, el hidrato de la sal disódica de ácido 7beta-D-mandelamido-3-(1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico exhibió una DE_{50} a 1.02 mg/kg contra E.coli 12140 y 0.39 mg/kg contra Kleb. pneumo. 4200 por inyección subcutánea; la cefazolina dió los resultados de 4.4 mg/kg contra E. coli 12140 y 7.2 mg/kg contra Kleb. pneumo. 4200 por administración subcutánea.

Las composiciones farmacéuticas que tienen actividad antibacteriana, que comprenden un vehículo farmacéutico que contiene una cantidad activa pero no tóxica de un compuesto de la fórmula I, así como los métodos para combatir infecciones bacterianas administrando dicha composición a un huésped infectado en una cantidad no tóxica, suficiente para combatir tales infecciones, son también objetos de esta invención. La administración puede ser oral o por inyección parenteral tal como subcutánea, intramuscular o intravenosa. La inyección de soluciones o suspensiones estériles, adecuadamente preparadas, que contienen una cantidad efectiva no tóxica del nuevo compuesto de cefalosporina, es la ruta de administración preferida.

Los compuestos de la fórmula I se formulan y administran de la misma manera que otras cefalosporinas. Este régimen de dosis comprende la administración, preferiblemente por inyección, de una cantidad activa pero no tóxica de un

compuesto de la fórmula I seleccionado de la escala de dosis unitaria de 100 a 1000 mg, el régimen de dosis diario total siendo de 400 mg a 6 g. Las dosificaciones precisas dependen de la edad y el peso del individuo y de la infección que se está tratando, y pueden ser determinadas por aquellos expertos en la técnica basándose en los datos descritos en la presente, comparados con aquellos disponibles para la técnica, logrados con cefalosporinas conocidas.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención, pero no deben interpretarse como limitativos de su alcance. Las temperaturas están en grados centígrados (°C), a menos que se establezca otra cosa.

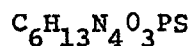
EJEMPLO 1

Acido 7beta-D-mandelamido-3-(1-dietoxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

Se agregaron gota gota 0.88 ml (1.11 g) de disulfuro de carbono a una solución agitada de 2.45 g (14.6 milimoles de aminometilfosfonato de dietilo y 0.82 g (14.6 milimoles) de hidróxido de potasio en 25 ml de etanol. Durante la adición, la temperatura de la mezcla de reacción se elevó de 26° a 33°. Se agregó una segunda porción de 0.88 ml de disulfuro de carbono y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora.

La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se agregaron gota a gota 2.08 g (14.6 milimoles) de yoduro de metilo, y la mezcla resultante se agitó durante 1.5 horas. La mezcla se evaporó a sequedad, el residuo se disolvió en agua y la solución acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a sequedad para dar 1-dietoxifosfinilmetilditiocarbamato de metilo.

A una solución de 2.85 g (11.1 milimoles) de 1-dietoxifosfinilmetilditiocarbamato de metilo en 25 ml de etanol, se le agregó una solución de 0.72 g (11.1 milimoles) de azida de sodio en 5 ml de agua. La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 2.5 horas y después se evaporó casi a sequedad. Se agregaron 20 ml de agua y la mezcla acuosa se separó en capas con 40 ml de acetato de etilo y se acidificó a un pH de 2.2 por adición de ácido sulfúrico 6 normal. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las soluciones en acetato de etilo se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a sequedad para dar 1-dietoxifosfinilmetiltetrazol-5-tiol; RMN ($CDCl_3 + CCl_4$): δ 4.87 (d, 2H, J=13), 4.52 (q, 2H, J=7), 4.33 (q, 2H, J=7.5), 1.43 (t, 6H, J=7-8).



Calculado: 28.57% C; 5.20% H; 22.21% N

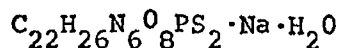
Encontrado: 29.39% C; 5.42% H; 22.30% N

A una solución de 3.42 g (8 milimoles) de la sal de

sodio de ácido 7-D-mandelamidocefalosporánico en 75 ml de agua, se le agregaron 2.52 g (10 milimoles) de 1-dietoxifosfinilmetiltetrazol-5-tiol y 0.84 g (10 milimoles) de bicarbonato de sodio. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 70° durante 5.5 horas mientras se mantenía el pH en 7.2. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo dos veces con éter. La fase acuosa se separó en capas con acetato de etilo y se acidificó a un pH de 1.9. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las soluciones en acetato de etilo se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a sequedad para dar un residuo que se disolvió en acetato de etilo. Se agregó un pequeño volumen de éter a la solución en acetato de etilo, y se filtró. El filtrado se agregó a 200 ml de éter bajo agitación rápida, y el sólido que se formó se recogió por filtración, se secó al vacío (P_2O_5) y se cromatografió sobre gel de sílice con cloroformo-etanol-ácido fórmico 90:10:3 como eluyente para dar el compuesto del título.

Una solución de ácido 7beta-D-mandelamido-3-(1-dietoxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico en metanol, se ajustó a un pH de 6.5 por adición de metóxido de sodio acuoso al 5%, y después se filtró. Se agregó éter al filtrado y el material sólido que se formó se recogió por filtración para dar sal de sodio de ácido 7beta-D-mandelamido-3-(1-dietoxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-

carboxílico, p.f. 130° (descomposición).



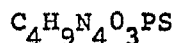
Calculado: 41.37% C; 4.41% H; 13.16% N

Encontrado: 41.80% C; 4.45% H; 12.48% N

EJEMPLO 2

Acido 7beta-D-mandelamido-3-(1-etoxihidroxifosfinilmetil-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

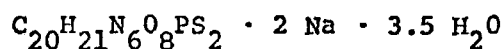
Una solución de 5.04 g (0.02 moles) de 1-dietóxifosfinilmetiltetrazol-5-tiol en 80 ml de etanol, se trató con 40 ml (0.04 moles) de solución de hidróxido de potasio 1 normal, y la mezcla se llevó a reflujo durante 1.25 horas. La evaporación de la mezcla de reacción a sequedad dió un residuo que se disolvió en 40 ml de cloroformo-etanol-ácido fórmico 8:2:1. El sólido que se formó se recogió y se disolvió en 25 ml de agua. La solución acuosa se hizo pasar a través de una columna de resina cambiadora de iones de ácido sulfónico Dowex 50W-X8 para dar, después de evaporación del solvente, un material sólido. El sólido se disolvió en éter y la solución etérea se filtró y se evaporó a sequedad para dar 1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-tiol, p.f. 119.5-122°.



Calculado: 21.43% C; 4.08% H; 24.99% N

Encontrado: 21.15% C; 4.04% H; 24.77% N.

Una mezcla de 3.42 g (8 milimoles) de la sal de sodio de ácido 7beta-D-mandelamidocefalosporánico, 2.5 g (11.2 milimoles) de 1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-tiol y 1.87 g (22.3 milimoles) de bicarbonato de sodio en 100 ml de agua, se calentó a 67° y se agitó durante 4.75 horas mientras se mantenía el pH a 6.9 por adición de bicarbonato de sodio. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se separó en capas con 100 ml de acetato de etilo y se acidificó a un pH de 1.8 con ácido sulfúrico 6 normal. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se llevó a un pH de 7 por adición de bicarbonato de sodio acuoso y después se cromatografió sobre resina XAD-7. El resultado de la elución se concentró al vacío, se filtró y se liofilizó para dar el compuesto del título como la correspondiente sal disódica; p.f. 80-140° (se descompone).



Calculado: 35.45% C; 4.16% H; 12.40% N

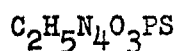
Encontrado: 35.17% C; 3.72% H; 12.48% N

La sal disódica se convierte al compuesto del título por agitación de la misma en solución acuosa con una resina de intercambio de iones Amberlite IR-120H, fuertemente ácida, y después liofilizando.

EJEMPLO 3

Acido 7 beta-D-mandelamido-3-(1-fosfonometiltetrazol-5-iltio-
metil)-3-cefem-4-carboxílico

Una solución de 4.04 g. (0.02 moles) de 1-dietilfosfinilmetiltetrazol-5-tiol en 100 ml. de ácido acético-ácido clorhídrico concentrado 1 a 1, se llevó a reflujo durante aproximadamente 16 horas. La solución se evaporó para dar un residuo que se cromatografió sobre celulosa con acetonitrilo-agua 90:100 como eluyente. Las fracciones conteniendo el producto se combinaron y se evaporaron a un volumen pequeño y esta solución se hizo pasar a través de una columna de resina cambiadora de iones de ácido sulfónico Dowex 50W-X8 para dar 1-fosfonometiltetrazol-5-tiol, p.f. 185-186° (descomposición).

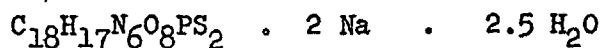


Calculado : 12.25% C; 2.57% H; 28.57% N

Encontrado : 12.66% C; 2.60% H; 28.15% N

Una mezcla de 1.92 g. (45 milimoles) de la sal de sodio de ácido 7-D-mandelamidocefalosporánico, 1.2 g. (61 milimoles) de 1-fosfonometiltetrazol-5-tiol, 1.01 g. (120 milimoles) de bicarbonato de sodio y 50 ml. de agua, se trató con suficiente solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio para dar un pH de 6.9, y después se calentó a 67° con agi-

tación durante 4 horas. La mezcla de reacción se hizo pasar a través de una columna de resina cambiadora de iones XAD-7 y las fracciones conteniendo el producto se combinaron y se trataron con resina cambiadora de iones de ácido sulfónico Dowex 50W-X8 en agua, para llevar el pH a 1.4. La resina se filtró y los solventes se separaron. El residuo se disolvió en acetonitrilo-agua 75:25 y se hizo pasar a través de una columna de celulosa microcristalina. Las fracciones conteniendo el producto se combinaron y se evaporaron a sequedad. El residuo se disolvió en metanol y se agregó resina Dowex 50W-X8 hasta un pH de 1.6. La resina se filtró y la solución restante se enfrió en hielo y se llevó a un pH de 7.0 por adición de una solución al 5% de metóxido de sodio en metanol. Se agregó éter con agitación y el material sólido resultante se recogió por filtración, se disolvió en agua y se liofilizó para dar el compuesto del título como su sal disódica, p.f. 180°.



Calculado : 34.23% C; 3.41% H; 13.30% N; 7.28% Na

Encontrado : 34.65% C; 3.52% H; 12.47% N; 7.49% Na

La sal disódica de ácido 7 beta-D-mandelamido-3-(1-fosfonometiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico se convirtió al compuesto del título como se describió en el ejemplo 2.

EJEMPLO 4

Acido 7-beta-(D-alfa-aminofenilacetamido)-3-(1-etoxihidro-
xifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

Una solución de 7.58 g. (0.015 moles) de ácido 7-beta-(D-alfa-t-butoxicarbonilaminofenilacetamido)cefalosporánico, 2.24 g. (0.01 moles) de 1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-tiol y 2.94 g. (0.035 moles) de bicarbonato de sodio en 125 ml. de agua, se agita a 60° durante 5 horas mientras se mantiene el pH en 7-7.2 por adición de bicarbonato de sodio. La mezcla se enfría, se acidifica a un pH de 3 con ácido clorhídrico diluido y se extrae con acetato de etilo. Después de ajustar el pH de nuevo a 7 con bicarbonato de sodio, la fase acuosa se hace pasar a través de una columna de resina XAD-7, y las fracciones que contienen el producto se liofilizan para dar sal de sodio de ácido 7-beta-(D-alfa-t-butoxicarbonilaminofenilacetamido)-3-(1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

La sal de sodio de ácido 7-beta-(D-alfa-t-butoxicarbonilaminofenilacetamido)-3-(1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (aproximadamente 1 g.) se agita a 25° con 25 ml. de ácido trifluoroacético y 25 ml. de 1,3-dimetoxibenceno durante 2.25 horas. La mezcla se evapora a sequedad al vacío, se agrega éter al resi-

duo y el precipitado se recoge, se lava con éter, se agita en acetonitrilo durante 2 horas y después se recoge y se seca al vacío para dar el compuesto del título como su sal de ácido trifluoroacético.

Una solución acuosa de la sal de ácido trifluoroacético se lleva a un pH de 5 por adición de hidróxido de sodio acuoso, diluido. Después de liofilización, el material liofilizado se disuelve en metanol y se agrega éter para precipitar sal de sodio de ácido 7-beta-(D-alfa-aminofenilacetamido)-3-(1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico. La sal de sodio se disuelve en agua y la solución acuosa se hace pasar a través de una columna de resina de intercambio de iones Amberlite IR-120H. La liofilización del material eluido da el compuesto del título.

EJEMPLO 5

Cuando se hace reaccionar la sal de sodio de un ácido cefalosporánico listado en seguida:

ácido 7-beta-(3-sidnonacetamido)cefalosporánico

ácido 7-beta-(2-tienilacetamido)cefalosporánico

ácido 7-beta-(1-tetrazolilacetamido)cefalosporánico

con 1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-tiol y bicarbonato de sodio mediante el procedimiento descrito en el ejem--

plo 2 y el producto se convierte al ácido libre como se describe en el mismo, se obtienen los siguientes compuestos de esta invención, respectivamente:

ácido 7-beta-(3-sidnonacetamido)-3-(1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

ácido 7-beta-(2-tienilacetamido)-3-(1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

ácido 7-beta-(1-tetrazolilacetamido)-3-(1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO 6

Acido 7-beta-trifluorometiltioacetamido-3-(1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

Una solución de 2.24 g (10.0 milimoles) de 1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-tiol, 1.68 g. de bicarbonato de sodio y 5.45 g. (12.5 milimoles) de la sal de sodio de ácido 7-beta-trifluorometiltioacetamidocefalosporánico en 60 ml. de agua, se agita a 70-75° durante 5 horas, mientras se mantiene el pH en 6.8 por adición de solución acuosa al 5% de carbonato de sodio. La mezcla de reacción se

enfria, se acidifica a un pH de 3 con ácido clorhídrico diluido y se extrae con acetato de etilo. Después de ajustar el pH de nuevo a 7, la fase acuosa se hace pasar hacia abajo por una columna de resina XAD-7. Las fracciones que contienen el producto se tratan con la resina cambiadora de iones Amberlite IR-120H fuertemente ácida, y después se liofiliza para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 7

Acido 7-beta-amino-3-(1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

Una solución de 13.45 g. (0.06 moles) de 1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-tiol, 10.9 g. (0.04 moles) de ácido 7-aminocefalosporánico y 13.4 g. (0.16 moles) de bicarbonato de sodio en 500 ml. de agua, se calienta a 65° mientras se mantiene el pH en 7.4-7.6 por adición de solución acuosa de carbonato de sodio. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se hace pasar a través de una columna de resina XAD-7. Las fracciones que contienen el producto se liofilizan y se recoge sal disódica de ácido 7-beta-amino-3-(1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico. La sal disódica se convierte al compuesto del título por di-

solución en agua, adición de una cantidad de ácido trifluoroacético calculada para convertir la sal a la forma de ácido, liofilización y trituración del liofilizado con acetona.

EJEMPLO 8

La reacción de ácido 7-aminocefalosporánico con 1-dietoxifosfinilmetiltetrazol-5-tiol y 1-fosfonometiltetrazol-5-tiol en presencia de 1 y 3 equivalentes moleculares de bicarbonato de sodio, respectivamente, como se describe en el ejemplo 7, da ácido 7-beta-amino-3-(1-dietoxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico y ácido 7-beta-amino-3-(1-fosfonometiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, respectivamente.

EJEMPLO 9

Acido 7-beta-cianoacetamido-7-alfa-metoxi-3-(1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

Una solución de 1.32 g. (2.4 milimoles) del éster t-butílico de ácido 7-beta-amino-3-(1-etoxi-t-butoxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico y 0.56 g. (2.4 milimoles) de 3,5-di-t-butil-4-hidroxibenzaldehído en

100 ml. de benceno seco, se lleva a reflujo durante 4 horas bajo una trampa de Dean-Stark. La solución se evapora bajo presión reducida para dejar un residuo que se disuelve en 100 ml. de 1,2-dicloroetano y se enfría a aproximadamente 5° en un baño de hielo. Se agregan 3 g. de dióxido de plomo recientemente preparado, en porciones, durante 20 minutos hasta que el material de partida se consume completamente. La mezcla se filtra a través de Celite y la torta de filtro se lava con dos porciones de 20 ml. de 1,2-dicloroetano frío. El filtrado se trata con 25 ml. de metanol (destilado a partir de magnesio) y la mezcla de reacción se deja reposar a temperatura ambiente hasta que la cromatografía en capa delgada muestra consumo completo del intermediario oxidado y formación de un producto nuevo, de movimiento más lento. La mezcla se evapora y el residuo se disuelve en 30 ml. de metanol y se trata con 2.5 g. del reactivo de Girard T (cloruro de trimetilaminoacetohidrazida). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, después se evapora para dar un residuo que se divide entre acetato de etilo y solución al 20% de cloruro de sodio. La fase orgánica se lava con solución al 10% de cloruro de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se evapora a sequedad para dar el éster t-butílico de ácido 7-beta-amino-7-alfa-metoxi-3-(1-etoxi-t-butoxifosfinilmetil-

tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4carboxílico.

Una solución de 2.31 g. (4 milimoles) del éster t-butílico de ácido 7-beta-amino-7-alfa-metoxi-3-(1-etoxi-t-butoxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico y 0.60 g. (4 milimoles) de N,N-dietilanilina en 100 ml. de cloruro de metileno seco, se agita a 0-5° mientras se añaden 0.41 g. (4 milimoles) de cloruro de cianoacetilo en 20 ml. de cloruro de metileno durante un período de 10 minutos. La mezcla se agita en frío durante 30 minutos, y después a temperatura ambiente durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se lava con 100 ml. de ácido clorhídrico diluido, 100 ml. de bicarbonato de sodio al 5% y agua. La fase orgánica se seca y se evapora para dar un residuo que se disuelve en 20 ml. de ácido trifluoroacético-m-dimetoxibenceno 2:1 y se agita durante 3 horas. El exceso de ácido trifluoroacético se evapora y el residuo se agrega a 200 ml. de éter rápidamente agitado. El precipitado resultante se recoge, se lava bien con éter y se seca para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 10

Acido 7-beta-(D-alfa-aminofenilacetamido)-7-alfa-metoxi-3-(1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

A una solución de 2.31 g. (4 milimoles) de éster

t-butílico de ácido 7-beta-amino-7-alfa-metoxi-3-(1-etoxi-t-butoxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico y 1 g. (4 milimoles) de D-alfa-(N-t-butoxicarbonil)fenilglicina en 50 ml. de tetrahidrofurano seco, se le agregan 0.82 g. (4 milimoles) de dicitclohexilcarbodiimida. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La urea precipitada se separa por filtración y el solvente se evapora para dejar un residuo que se recoge en 100 ml. de cloroformo y se lava con porciones de 100 ml. de ácido clorhídrico diluido, bicarbonato de sodio acuoso al 5% y agua. La capa orgánica se separa, se seca y se evapora para dar un residuo que se disuelve en 20 ml. de ácido trifluoroacético-m-dimetoxibenceno 2:1 y se agita durante 3 horas. El exceso de ácido trifluoroacético se evapora bajo vacío y el residuo se añade gota a gota a 300 ml. de éter rápidamente agitado. El precipitado se separa por filtración, se lava con éter y se seca para dar el compuesto del título como su sal de ácido trifluoroacético.

Una solución acuosa de la sal de ácido trifluoroacético se trata con un equivalente molecular de bicarbonato de sodio y después se liofiliza. El liofilizado se tritura con acetona para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 11

Acido 7-beta-D-mandelamido-7-alfa-metoxi-3-(1-etoxihidroxi-
fosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

Una solución de 1.16 g. (2 milimoles) de éster t-butílico de ácido 7-beta-amino-7-alfa-metoxi-3-(1-etoxi-t-butoxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico y 0.3 g. (2 milimoles) de N,N-dietilanilina en 100 ml. de cloruro de metileno seco, se agita a 0-5° mientras se añaden gota a gota, durante 10 minutos, 0.56 g. (2 milimoles) de cloruro de D-O-dicloroacetilmandeloilo en 10 ml. de cloruro de metileno. La mezcla se agita en frío durante 30 minutos y después se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 30 minutos más. La solución se lava con 50 ml. de ácido clorhídrico diluido, frío en 50 ml. de bicarbonato de sodio acuoso al 5% , se seca y se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en una mezcla de 10 ml. de ácido trifluoroacético y 2 ml. de m-dimetoxibenceno, y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El exceso de ácido trifluoroacético se evapora bajo vacío y el residuo se divide entre 50 ml. de éter y 50 ml. de agua y se ajusta a un pH de 9.3-9.5 con carbonato de sodio acuoso al 5% . La fase orgánica se separa y se desecha. La fase acuosa se agita a un pH de 9.3-9.5 durante 30 minutos, se divide en capas con acetato de etilo y se ajusta a un pH

de 3 con ácido clorhídrico diluido. Después de separación de las capas, la fase acuosa se ajusta a un pH de 7 con bicarbonato de sodio y se hace pasar a través de una columna de resina XAD-7. Las fracciones que contienen el producto se combinan, se agitan con la resina cambiadora de iones Amberlite IR-120H y se liofilizan para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 12

Acido 7-alfa-metoxi-7-beta-(2-tienilacetamido)-3-(1-etoxi-hidroxfosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

Una solución de 1.28 g. (3 milimoles) de sal de sodio de ácido 7-alfa-metoxi-7-beta-(2-tienilacetamido)cefalosporánico se disuelve en 50 ml. de agua. Se añaden 1.12 g. (4.5 milimoles) de 1-etoxihidroxfosfinilmetiltetrazol-5-tiol y suficiente bicarbonato de sodio para llevar el pH a 6.8, y la solución se calienta a 70° hasta que la cromatografía en capa delgada indica el consumo del ácido cefalosporánico de partida (aproximadamente 5 horas). Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se hace pasar a través de una columna de resina XAD-7 y las fracciones que contienen el producto se combinan, se

agitan con la resina cambiadora de iones Amberlite IR-120H y se liofilizan para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 13

Acido 7-alfa-metoxi-7-beta-trifluorometiltioacetamido-3-(1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

A una solución fría de 5.25 g. (0.012 moles) de éster benzhidrílico de ácido 7-beta-amino-7-alfa-metoxicefalosporánico en 200 ml. de cloruro de metileno conteniendo 1.79 g. (0.012 moles) de N,N-dietilanilina, se le añade gota a gota, durante un período de 20 minutos, una solución de 1.82 g. (0.012 moles) de cloruro de trifluorometiltioaceto en 50 ml. de cloruro de metileno. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se extrae sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso al 5%, ácido clorhídrico acuoso al 5% y finalmente con salmuera. La fase orgánica se seca ($MgSO_4$) y el solvente se evapora para dar éster benzhidrílico de ácido 7-alfa-metoxi-7-beta-trifluorometiltioacetamidocefalosporánico.

El éster benzhidrílico de ácido 7-alfa-metoxi-7-beta-trifluorometiltioacetamidocefalosporánico se disuelve en una mezcla fría de ácido trifluoroacético-anisol (2:1)

y la mezcla se agita durante 1.5 horas sin enfriamiento externo. El solvente se evapora al vacío y el producto residual se recoge en acetato de etilo, se lava con agua, se seca ($MgSO_4$) y se concentra al vacío a un volumen pequeño. Esta solución se agrega gota a gota a éter de petróleo agitado para producir ácido 7-alfa-metoxi-7-beta-trifluorometiltioacetamidocefalosporánico.

Se suspenden 2.2 g. (5 milimoles) de ácido 7-alfa-metoxi-7-beta-trifluorometiltioacetamidocefalosporánico en 75 ml. de agua y se agregan 0.4 g. de bicarbonato de sodio sólido. A esta solución se le agregan 1.7 g. (7.5 milimoles) de 1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-tiol y suficiente bicarbonato de sodio para llevar el p^H a 7.5. La mezcla se calienta a 70° durante 7 horas mientras se mantiene el p^H en 7.5. El progreso de la reacción se supervisa mediante cromatografía en capa delgada y se juzga que se ha completado cuando la ccd indica desaparición del material de partida (aproximadamente 7 horas). La mezcla de reacción se enfría después a temperatura ambiente y las fracciones que contienen el producto se combinan, se agitan con la resina cambiadora de iones Amberlite IR-120H y se liofilizan para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 14

Acido 7-beta-(2-aminometilfenilacetamido)-3-(1-etoxihidroxi-
fosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

A una solución agitada de 2.65 g. (0.01 moles) de ácido 2-(N-t-butoxicarbonilaminometil)fenilacético en 75 ml. de tetrahidrofurano seco, a aproximadamente -10° , se le agregaron gota a gota 1.36 g. (0.01 moles) de cloroformiato de isobutilo y 2 gotas de metilmorfolina. La mezcla de reacción se agitó a -10° durante 10 minutos y después se agregó gota a gota, mientras se mantenía la temperatura en aproximadamente -10° , una solución enfriada (0°) de 2.72 g. (0.01 moles) de ácido 7-beta-aminocefalosporánico en 50 ml. de tetrahidrofurano al 50% conteniendo 1.01 g. de trietilamina. La mezcla se agitó a -15° durante 1 hora, y después a temperatura ambiente durante 2 horas. El pH se ajustó a 7.5 con bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo repetidamente con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se filtraron a través de Celite, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a sequedad para dar ácido 7-beta-(2-N-t-butoxicarbonilaminometilfenilacetamido)cefalosporánico.

Se suspendieron 7.79 g. (0.015 moles) de ácido 7-beta-(2-N-t-butoxicarbonilaminometilfenilacetamido)cefa-

losporánico y 2.24 g. (0.01 moles) de 1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-tiol en 100 ml. de agua y se agregó suficiente bicarbonato de sodio para dar una solución de un pH de 7. Esta solución se calentó a 60° durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a un pH de 3 con ácido clorhídrico diluido. Después de extraer con acetato de etilo, la solución acuosa se ajusta a un pH de 7 por adición de bicarbonato de sodio y se hace pasar a través de una columna de resina XAD-7. Las fracciones conteniendo el producto se liofilizan para dar sal disódica de ácido 7-beta-(2-N-t-butoxicarbonilaminometilfenilacetamido)-3-(1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

La sal disódica de ácido 7-beta-(2-N-t-butoxicarbonilaminometilfenilacetamido)-3-(1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (aproximadamente 1 g.) se agita a 25° con 25 ml. de ácido trifluoroacético y 25 ml. de 1,3-dimetoxibenceno durante 2.25 horas. La mezcla se evapora a sequedad al vacío, se agrega éter al residuo y el precipitado se recoge, se lava con éter, se agita en acetonitrilo durante 2 horas y después se recoge y se seca al vacío para dar el compuesto del título como su sal de ácido trifluoroacético.

Una solución acuosa de la sal de ácido trifluoroacético se lleva a un pH de 5, por adición de hidróxido de

sodio acuoso y diluido. Después de liofilización, el material liofilizado se disuelve en metanol y se agrega éter para precipitar la sal de sodio de ácido 7-beta-(2-amino-metilfenilacetamido)-3-(1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico. La sal de sodio se disuelve en agua y la solución acuosa se hace pasar a través de una columna de resina de intercambio de iones Amberlite IR-120H. La liofilización del material eluido da el compuesto del título.

EJEMPLO 15

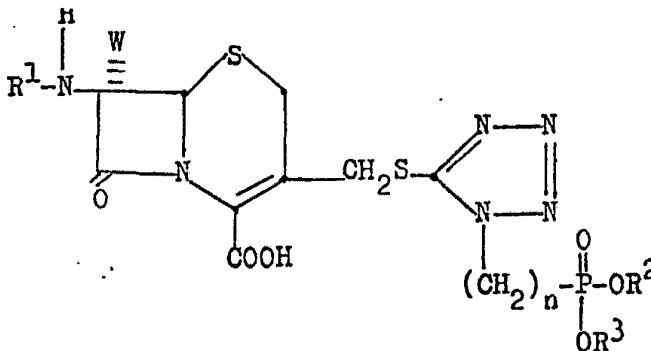
Se forma una composición farmacéutica inyectable agregando agua estéril o solución salina estéril (2 ml.) a 500 mg. de la sal disódica de ácido 7-beta-D-mandelamido-3-(1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico. Se administra una dosis unitaria intramuscularmente a un individuo infectado con un organismo susceptible al compuesto como se indicó anteriormente, cada 4 a 6 horas. Se usa también similarmente administración intravenosa o en gotas.

Similarmente, pueden prepararse composiciones farmacéuticas de los otros compuestos de esta invención.

REIVINDICACIONES

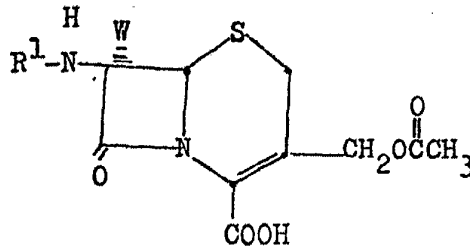
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para preparar nuevas cefalosporinas de la fórmula :

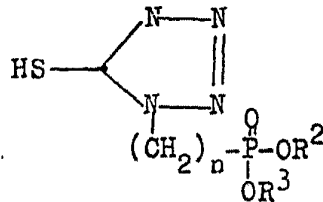


en donde W es hidrógeno o metoxi; R¹ es un grupo acilo farmacéuticamente aceptable, conocido como un 7-substituyente en el campo de las cefalosporinas R² y R³ son cada uno, hidrógeno o alquilo de uno a cuatro átomos de carbono; y n es de uno a cinco, o una sal o hidrato no tóxico, farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula :

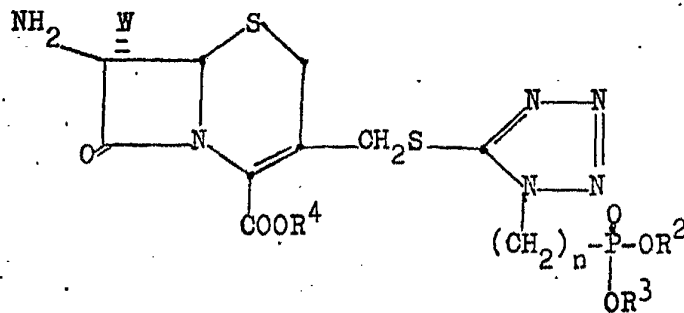
mle



en donde R^1 se define como antes, o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula:



en donde n , R^2 y R^3 se definen como antes, o acilar un compuesto de la fórmula:

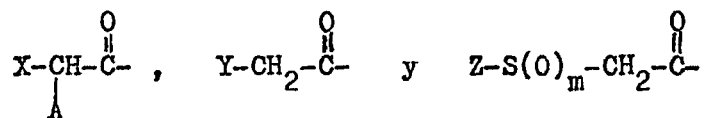


en donde n , R^2 y R^3 se definen como antes y R^4 es hidrógeno o un grupo protector, con un compuesto de la fórmula R^1-OH o un derivado activado del mismo, protegido adecuadamente

MCE

según sea necesario, y después separar el grupo o los grupos protectores cuando sea necesario, acidificar o convertir de otro modo al ácido libre cuando sea necesario y, opcionalmente, convertir el producto a una sal no tóxica, farmacéuticamente aceptable.

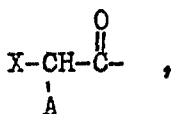
2.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^1 se selecciona del grupo que consiste de



en donde X es tienilo, fenilo o fenilo monosustituido con hidróxido, hidroximetilo, formamido o ureido; A es NH_2 , OH, COOH , SO_3H o formiloxi; Y es ciano, sidnona, tienilo, piridona, tetrazolilo o aminometilfenilo, Z es metilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, piridilo o cianometilo; y m es cero a dos.

3.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque n es uno.

4.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque R^1 es



X es fenilo o hidroxifenilo, A es NH_2 u OH y R^2 y R^3 son etilo o hidrógeno cada uno.

m/e

5.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 4, para preparar ácido 7-beta-mandelamido-3-(1-dietoxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, caracterizado además porque comprende hacer reaccionar la sal de sodio de ácido 7-beta-mandelamidocefalosporánico, 1-dietoxifosfinilmetiltetrazol-5-tiol y bicarbonato de sodio, y después acidificar.

6.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 4, para preparar ácido 7-beta-mandelamido-3-(1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, caracterizado además porque comprende hacer reaccionar sal de sodio de ácido 7-beta-mandelamidocefalosporánico, 1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-tiol y bicarbonato de sodio, y después acidificar.

7.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 4, para preparar ácido 7-beta-mandelamido-3-(1-fosfometiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, caracterizado además porque comprende hacer reaccionar sal de sodio de ácido 7-beta-mandelamidocefalosporánico, 1-fosfometiltetrazol-5-tiol y bicarbonato de sodio, y después acidificar.

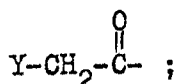
8.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 4, para preparar ácido 7-beta-(alfa-aminofenilacetamido)-3-(1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, caracterizado además porque compren-

ME

de hacer reaccionar ácido 7-beta-(alfa-t-butoxicarbonilaminofenilacetamido)cefalosporánico, 1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-tiol y bicarbonato de sodio, después separar el grupo protector y convertir al ácido libre.

9.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 4, para preparar ácido 7-beta(alfa-amino-4-hidroxifenilacetamido)-3-(1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, caracterizado además porque comprende hacer reaccionar ácido 7-beta-(alfa-t-butoxicarbonilamino-4-hidroxifenilacetamido)cefalosporánico, 1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-tiol y bicarbonato de sodio, y después separar el grupo protector y convertir al ácido libre.

10.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque R^1 es



Y es tienilo, tetrazolilo o aminometilfenilo, y R^2 y R^3 son etilo o hidrógeno cada uno.

11.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 10, para preparar ácido 7-beta-(2-tienilacetamido)-3-(1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, caracterizado porque comprende hacer reaccionar ácido 7-beta-(2-tienilacetamido)cefalosporánico, 1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-tiol y bicarbonato de

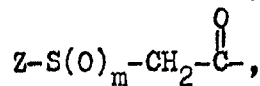
ME

sodio, y después acidificar.

12.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 10, para preparar ácido 7-beta-(1-tetrazolilacetamido)-3-(1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, caracterizado además porque comprende hacer reaccionar ácido 7-beta-(1-tetrazolilacetamido)cefalosporánico, 1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-tiol y bicarbonato de sodio, y después acidificar.

13.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 10, para preparar ácido 7-beta-(2-aminometilfenilacetamido)-3-(1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, caracterizado además porque comprende hacer reaccionar ácido 7-beta-(2-N-t-butoxicarbonilaminometilfenilacetamido)cefalosporánico, 1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-tiol y bicarbonato de sodio y después separar el grupo protector y convertir al ácido libre.

14.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque R^1 es



Z es cianometilo o trifluorometilo y R^2 y R^3 son etilo o hidrógeno cada uno.

15.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 14, para preparar ácido 7-beta-cianometiltio-

me

acetamido-3-(1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-iltio-
metil)-3-cefem-4-carboxílico, caracterizado además porque
comprende acilar ácido 7-beta-amino-3-(1-etoxihidroxifos-
finilmetiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico con
un derivado activo de ácido cianometiltioacético.

16.- Un procedimiento de conformidad con la rei-
vindicación 14, para preparar ácido 7-beta-trifluorometiltio-
acetamido-3-(1-etoxihidroxifosfinilmetiltetrazol-5-iltiome-
til)-3-cefem-4-carboxílico, caracterizado además porque com-
prende hacer reaccionar sal de sodio de ácido 7-beta-trifluo-
rometiltioacetamidocefalosporánico, 1-etoxihidroxifosfinil-
metiltetrazol-5-tiol y bicarbonato de sodio, y después aci-
dificar.

17ª.- PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVAS CEFALOS-
PORINAS.

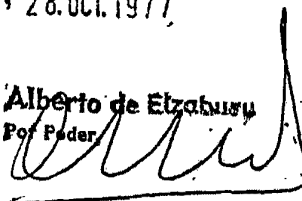
Tal y como se ha descrito en la memoria que ante-
cede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cuarenta y tres hojas es-
critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 28.OCT.1977

P.A.

Alberto de Elizalde
Por Poder



ME