

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial

AH



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con la Ley de Patentes de 1960 y el contenido de la Memoria adjunta.

**PATENTE DE INVENCION**

(19) ES (11) (21) (22)	NUMERO 473.692	(10) A1
	FECHA DE PRESENTACION 26-9-78	

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
115126/77 115127/77	27-9-77 27-9-77	Japón

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISORIA
--------------------------	--	-------------------------------------

(64) TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE ACIDO 7- [D(-) -  $\alpha$  - (4-ETIL-2,3-DIOXO-1-PIPERAZINCARBOXAMIDO) -  $\alpha$  - (4-HIDROXIFENIL-ACETAMIDO) - 3-[5-(1-METIL-1,2,3,4-TETRAZOLIL-TIOMETIL)]  $\Delta$  3-CEFEM-4-CARBOXILICO.

(71) SOLICITANTE (ES)

TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

2-5, 3-chome, Nishishinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160 - JAPON

(72) INVENTOR (ES)

Isamu Saikawa; Shuntaro Takano; Kaishu Momonoi; Isamu Takakura; Chiaki Kutani y Kiyoshi Tanaka, todos de nacionalidad japonesa.  
Kenshin HAYASHI,

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1

RESUMEN DE LA INVENCION

5

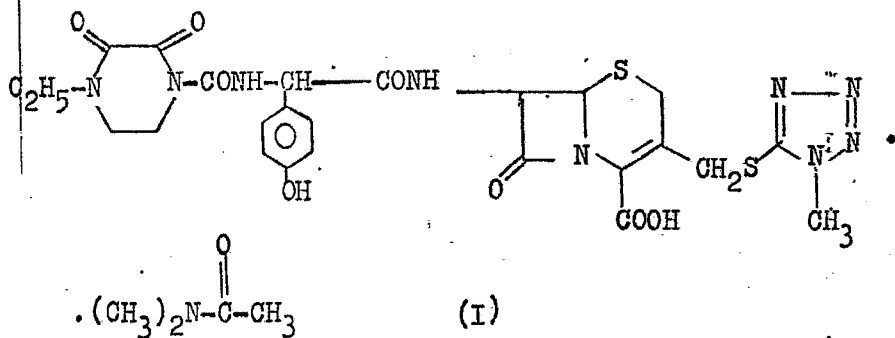
El aducto de N,N-dimetilacetamida del ácido 7-[D(-)-α-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)-α-(4-hidroxifenil)acetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]-Δ<sup>3</sup>-cefem-4-carboxílico, un procedimiento para su producción y un procedimiento para la producción de dicho ácido y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a través de dicho aducto.

10

COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere al aducto de N,N-dimetilacetamida del ácido 7-[D(-)-α-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)-α-(4-hidroxifenil)acetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]-Δ<sup>3</sup>-cefem-4-carboxílico representado por la fórmula (I):

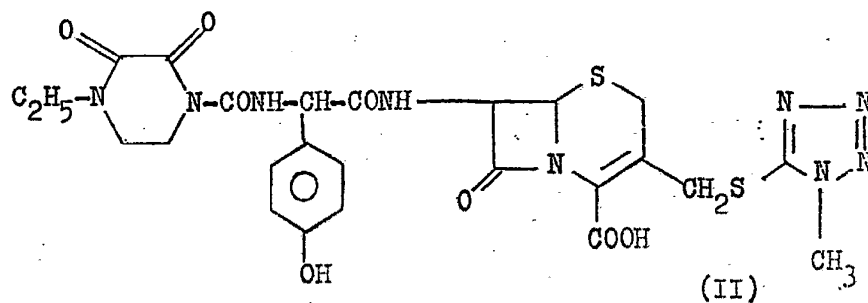
15



20

y un procedimiento para la producción del mismo y también se refiere a un procedimiento para la producción del ácido 7-[D(-)-α-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)-α-(4-hidroxifenil)acetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]-Δ<sup>3</sup>-cefem-4-carboxílico representado por la fórmula (II):

25



30

1 y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que no contiene la N,N-dimetilacetamida del compuesto representado por la fórmula (I).

5 El compuesto representado por la fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se encuentra ahora en fase de desarrollo como agente terapéutico porque, como se indica en la patente japonesa publicada 10.075/78, el compuesto y sus sales presentan una excelente actividad antibacteriana no solamente contra las bacterias Gram-positivas sino también contra las Gram-negativas, su toxicidad es baja y el espectro antibacteriano es amplio.

10 De acuerdo con la patente japonesa publicada 10.075/78 el compuesto representado por la fórmula (II) se obtiene por condensación de ácido D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- $\alpha$ -(4-hidroxifenil)acético o un derivado reactivo del mismo, por ejemplo un cloruro de ácido o un anhídrido mixto, con ácido 7-amino-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico, en presencia de un disolvente inerte como cloruro de metileno o similares. Esta reacción se conoce generalmente como acilación de las 7-aminocefalosporinas y es frecuentemente empleada.

20 De acuerdo con la patente japonesa publicada 10.075/78, la acilación se lleva a cabo en presencia de uno o más disolventes inertes frente a la reacción, como, por ejemplo, 25 agua, acetona, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, dimetilformamida, metanol, etanol, metoxietanol, éter dietílico, éter diisopropílico, benceno, tolueno, cloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo y metilisobutilcetona. En este procedimiento, sin embargo, el aislamiento del producto deseado de la mezcla de reacción requiere la extracción con 30

1 un disolvente, lo que complica el proceso y dificulta la se-  
paración del producto de los subproductos. Por lo tanto, no  
es de esperar la producción comercial ventajosa del compues-  
to representado por la fórmula (II) o una sal farmacéutica-  
5 mente aceptable.

El uso de N,N-dimetilformamida y de N,N-dimetilaceta-  
mida como disolventes en la acilación está descrito en la  
patente estadounidense 3.502.665 y el uso de la N,N-dimetil-  
acetamida está descrito en la solicitud de patente japonesa  
10 K o k a i (abierta al público) 48.688/76. Sin embargo, en las  
experiencias realizadas por estos inventores, si se utili-  
za N,N-dimetilformamida en la reacción de esta invención,  
no se observa precipitación del compuesto de fórmula (I) de  
la mezcla de reacción ni formación de la cefalosporina alta-  
mente pura de fórmula (II) por simple tratamiento de la mez-  
15 cla de reacción tal como ha sido producida con un disolvente.

Por lo tanto, estos inventores han realizado extensas  
investigaciones sobre un procedimiento poco complicado para  
la producción del compuesto representado por la fórmula (II)  
20 y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con gran  
pureza y elevado rendimiento. Como resultado de ello, se ha  
encontrado inesperadamente que, cuando la acilación se reali-  
za en presencia de N,N-dimetilacetamida, la reacción trans-  
curre suavemente y el compuesto representado por la fórmu-  
25 la (I) cristaliza con gran pureza y alto rendimiento y que,  
cuando el compuesto resultante de fórmula (I) se trata con  
un disolvente, la N,N-dimetilacetamida es fácilmente separa-  
da, dando el compuesto de fórmula (II) de gran pureza y alto  
rendimiento con facilidad suficiente para que sea factible  
30 la producción comercial. En otro estudio, se ha encontrado

1 que, cuando el compuesto de fórmula (II) que contiene los  
subproductos obtenidos por el método convencional se trata  
con N,N-dimetilacetamida, se forma el compuesto de fórmu-  
la (I) en forma de cristales muy puros y que el compuesto  
5 de fórmula (II) es producido como producto puro efectuando  
posteriormente el tratamiento antes descrito. También se ha  
descubierto que el compuesto de fórmula (I) propiamente di-  
cho ejerce una excelente actividad antibacteriana.

10 Un objeto de esta invención es proporcionar un nuevo  
intermediario de fórmula (I) que es útil en la producción  
de compuestos interesantes representados por la fórmula (II)

Otro objeto de esta invención es proporcionar el com-  
puesto de fórmula (I) que es útil por su actividad antibac-  
teriana.

15 Otro objeto de esta invención es proporcionar un proce-  
dimiento para la producción del compuesto de fórmula (I).

Todavía otro objeto de esta invención es proporcionar  
otro procedimiento para la producción del compuesto de fór-  
mula (I).

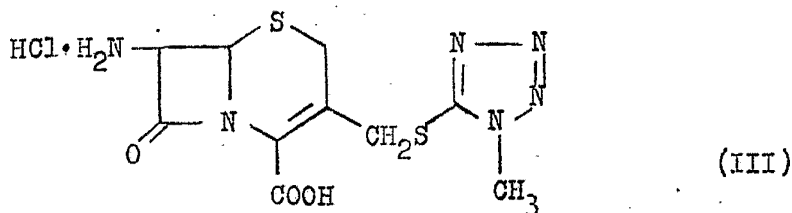
20 Todavía otro objeto de esta invención es proporcionar  
un procedimiento para la producción del compuesto de fórmula  
(II) y sus sales farmacéuticamente aceptables, por tratamien-  
to del compuesto de fórmula (I) con un disolvente para sepa-  
rar la N,N-dimetilacetamida.

25 Otro objeto de esta invención es proporcionar un proce-  
dimiento para obtener comercialmente el compuesto de fórmu-  
la (II) y sus sales farmacéuticamente aceptables a través  
del método (a), que se describe con detalle más adelante.

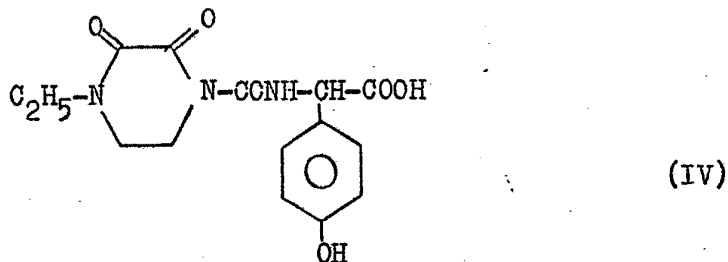
30 Otros objetos y ventajas de esta invención resultarán  
evidentes mediante la siguiente descripción.

1 De acuerdo con esta invención, el compuesto de fórmula (I) puede ser obtenido por:

5 (a) reacción de hidrocioruro del ácido 7-amino-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico representado por la fórmula (III):



15 con un derivado reactivo del ácido D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- $\alpha$ -(4-hidroxifenil)acético, representado por la fórmula (IV):



25 en presencia de N,N-dimetilacetamida como disolvente (Método (a)) o

(b) tratamiento del compuesto de fórmula (II) obtenido por un método conocido con N,N-dimetilacetamida (Método (b)).

30 Además, de acuerdo con esta invención, el compuesto de fórmula (II) se produce tratando con un disolvente el compuesto de fórmula (I) obtenido por el Método (a) o (b) para separar la N,N-dimetilacetamida.

En particular, en el nuevo procedimiento para la producción del compuesto de fórmula (II) o de sus sales farmacéuticamente aceptables mediante el Método (a), el compuesto re-

1        presentado por la fórmula (II) y sus sales farmacéuticamente  
aceptables se obtienen sencillamente a escala comercial en  
forma de producto puro con un alto rendimiento y en el proce-  
dimiento mediante el Método (b), el compuesto representado  
5        por la fórmula (II) y sus sales farmacéuticamente aceptables  
son purificados muy fácilmente.

10        El derivado reactivo del ácido D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-di-  
oxo-1-piperazincarboxamido)- $\alpha$ -(4-hidroxifenil)acético de  
fórmula (IV) a utilizar como agente acilante en el Método  
(a) de esta invención puede ser preparado previamente a par-  
tir del correspondiente ácido en N,N-dimetilacetamida como  
disolvente y la mezcla de reacción así producida puede ser  
empleada posteriormente en la reacción de acilación o bien  
el derivado reactivo puede ser preparado previamente en un  
15        disolvente distinto de la N,N-dimetilacetamida y después  
ser utilizado tal como se obtiene en esta preparación o pue-  
de ser aislado o purificado antes de su uso. En la prepara-  
ción del derivado reactivo, también es posible emplear,  
además de la N,N-dimetilacetamida, un disolvente auxiliar  
20        adecuado como, por ejemplo, acetonitrilo, acetona, cloruro  
de metileno o cloroformo. El disolvente auxiliar residual  
en el sistema de reacción no perturba a la acilación de es-  
ta invención.

25        Los derivados reactivos del ácido D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-  
dioxo-1-piperazincarboxamido)- $\alpha$ -(4-hidroxifenil)acético de  
fórmula (IV) incluye los haluros de ácido y los productos  
de reacción del compuesto de fórmula (IV) con un reactivo  
de Vilsmeier. Estos derivados reactivos se preparan por mé-  
todos convencionales. El agente halogenante empleado en la  
30        producción de dicho haluro de ácido o el reactivo de Vilsmeier

1 puede ser, por ejemplo, fosgeno, cloruro de tionilo, tri-  
cloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, oxiclорuro de  
fósforo, oxibromuro de fósforo, pentacloruro de fósforo,  
5 cloroformiato de triclorometilo y cloruro de oxalilo. Un de-  
rivado reactivo preferido del compuesto de fórmula (IV) es  
el producto de reacción del compuesto (IV) con un reactivo  
de Vilsmeier.

10 La acilación del hidrocлoruro del ácido 7-amino-3-[5-  
(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxíli-  
co de fórmula (III) se realiza empleando el derivado reacti-  
vo antes citado del compuesto de fórmula (IV). Aunque es su-  
ficiente emplear cantidades equimoleculares del compuesto  
de fórmula (IV) y del compuesto de fórmula (III) en la reac-  
ción de acilación, una práctica recomendable consiste en  
15 emplear un ligero exceso del derivado reactivo del compuesto  
de fórmula (IV) para que el compuesto no fácilmente asequi-  
ble de fórmula (III) reaccione con eficacia.

20 La acilación se lleva a cabo a una temperatura compren-  
dida generalmente entre unos  $-40^\circ$  y unos  $30^\circ\text{C}$ , preferiblemen-  
te entre  $-30$  y  $0^\circ\text{C}$  y la reacción es completa en unos 15 mi-  
nutos a unas 2 horas. Como es conveniente mantener anhidro  
el sistema de reacción, los reactivos y los disolventes se  
secan a fondo antes de emplearlos y la reacción se lleva a  
cabo en atmósfera de nitrógeno. Puede agregarse un agente  
25 deshidratante como trimetilclorosilano para eliminar la hume-  
dad que puede haber presente en el sistema de reacción.

30 Después de la acilación anterior, se agrega a la mez-  
cla de reacción una base como hidrógeno-carbonato sódico o  
similar y agua y la mezcla se agita, con lo que precipita  
en forma cristalina el aducto de N,N-dimetilacetamida de fór-

1 mula (I), prácticamente exento de subproductos. Por consi-  
guiente, estos cristales se recogen por filtración para ob-  
tener el aducto de N,N-dimetilacetamida de fórmula (I) de  
esta invención con toda facilidad. La cantidad de agua agre-  
5 gada al final de la acilación es de 0,25 a 2,5 veces, prefe-  
riblemente de 1,0 a 1,5 veces, la de la N,N-dimetilacetami-  
da empleada en la reacción. Como es conveniente que en es-  
te momento el pH de la mezcla de reacción esté comprendido  
entre 1 y 3, se ajusta apropiadamente por adición de una ba-  
10 se como hidrógeno-carbonato sódico o similar.

El Método (b) se lleva a cabo de la siguiente forma:  
el compuesto de fórmula (II) que contiene subproductos, obte-  
nido por un método conocido como el descrito en la patente  
japonesa publicada 10.075/78, se agrega sobre la N,N-dime-  
15 tilacetamida para formar el compuesto de fórmula (I) que des-  
pués se mezcla con agua y se trata como se ha descrito antes  
al hacer referencia al Método (a), dando el compuesto de fór-  
mula (I) de gran pureza.

20 En esta invención, el compuesto de fórmula (II) puede  
encontrarse en forma de hidrato, independientemente de si  
es el material de partida o el compuesto deseado.

El compuesto puro de fórmula (II) se obtiene agitando  
la suspensión de aducto de N,N-dimetilacetamida del ácido 7-  
25 [D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- $\alpha$ -(4-hidro-  
xifenil)acetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiome-  
til]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico representado por la fórmula (I),  
obtenido por los Métodos (a) o (b) antes mencionados en agua  
en un disolvente orgánico hidrófilo como metanol, etanol,  
acetonitrilo o similares o en un disolvente orgánico hidró-  
30 fobo como cloruro de metileno, benceno o similares o en una

1 mezcla del disolvente orgánico hidrófilo o hidrófobo y agua  
o, alternativamente, disolviendo primero el aducto en agua,  
en el disolvente orgánico hidrófilo o hidrófobo o en la  
5 mezcla disolvente, en presencia o ausencia de una base y  
precipitando los cristales de la solución, por ejemplo por  
neutralización o dilución con agua. El tratamiento anterior  
con agua o con una mezcla de agua y disolvente hidrófilo es  
el preferido.

10 El compuesto de fórmula (II) puede convertirse en una  
sal farmacéuticamente aceptable de forma convencional. Estas  
sales incluyen las formadas con metales alcalinos como sodio,  
potasio y similares, metales alcalino-térreos como calcio,  
magnesio y similares, con amonio y con bases orgánicas nitro-  
15 genadas farmacéuticamente aceptables. Son ejemplos típicos  
de estas bases la procaína, dibencilamina, N-bencil- $\beta$ -fenetil-  
amina; 1-efenamina y N,N'-dibenciletildiamina.

La invención es ilustrada a continuación con detalle  
mediante los ejemplos que no son limitativos de la misma.

#### EJEMPLO 1

20 (1) En 16 ml de N,N-dimetilacetamida se disuelven 4,0 g  
de ácido D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- $\alpha$ -  
(4-hidroxifenil)acético. Mientras se enfría la solución en-  
tre -20 y -22°C, se añaden 2,02 g de oxiclورو de fósforo  
a lo largo de 10 minutos y la mezcla se deja reaccionar du-  
25 rante una hora a esta temperatura. Se agrega gota a gota a  
la mezcla de reacción anterior, durante un periodo de 7 mi-  
nutos, mientras se mantiene entre -20 y -22°C, una mezcla de  
4,0 g de hidroc্লورو de ácido 7-amino-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-  
30 tetrazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico, 12 ml de N,N-  
dimetilacetamida y 0,60 g de trimetilclorosilano. La mezcla

1 resultante se deja reaccionar durante 90 minutos a la misma  
temperatura. Después la mezcla de reacción se lleva a la tem-  
peratura ambiente, se añaden 3,5 g de hidrógeno-carbonato  
5 sódico y 28,8 ml de agua y la mezcla se agita durante 2 ho-  
ras para precipitar cristales. Se añaden a la mezcla 1,4 ml  
de agua para diluir y se agita durante 2 horas a la tempera-  
tura ambiente y durante una hora enfriando con hielo. Los  
cristales así precipitados se recogen por filtración, se la-  
van con 8 ml de N,N-dimetilacetamida acuosa (conteniendo 80  
10 en volumen de agua) y se secan para obtener 6,85 g del aduc-  
to de N,N-dimetilacetamida del ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-  
dioxo-1-piperazincarboxamido)- $\alpha$ -(4-hidroxifenil)acetamido]-  
3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carbo-  
xílico, p.f. 161-163°C (desc.), rendimiento: 85,3 %.

15 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C}}$  = 0 1773, 1702, 1670.

RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ - $\text{NaHCO}_3$ ) ppm: 1,20 (3H, t,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2,11 (3H,

s,  $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ ), 2,94 (3H, s,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,07 (3H, s,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ )

20 3,20-4,20 (8H, m,  $>\text{CH}_2 \times 4$ ), 3,97 (3H, s,  $>\text{N}-\text{CH}_3$ ), 4,94  
(1H, d,  $\text{C}_6-\text{H}$ ), 5,46 (1H, s,  $\text{C}_\alpha-\text{H}$ ), 5,66 (1H, d,  $\text{C}_7-\text{H}$ ), 7,09  
(4H,  $\text{AB}_q$ ,  $>\text{C}_6\text{H}_4$ ).

(2) A una mezcla de 12,5 ml de acetonitrilo y 6,2 ml  
de agua se añaden 5,5 g del aducto de N,N-dimetilacetamida  
25 del ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxami-  
do)- $\alpha$ -(4-hidroxifenil)acetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetra-  
zolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico. Se añaden a la mezcla  
0,050 g de hidrógeno-carbonato sódico para disolver el aduc-  
to. La solución resultante se calienta a 35°C, se añaden 1,0  
30 ml de ácido clorhídrico 6N y después la solución se agita du-

1 rante una hora a la misma temperatura con lo que precipitan  
cristales blancos. A la mezcla mantenida a 35°C se añaden  
14,8 ml de agua. La mezcla resultante se enfría gradualmente  
5 a la temperatura ambiente. Los cristales precipitados se re-  
cogen por filtración y se secan para obtener 4,6 g de hidra-  
to del ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxa-  
mido)- $\alpha$ -(4-hidroxifenil)acetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-te-  
trazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico.

10 El compuesto deseado obtenido por el procedimiento  
anterior no contiene prácticamente ningún subproducto tal  
como ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)-  
 $\alpha$ -(4-hidroxifenil)acetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil-  
tiometil)]- $\Delta^2$ -cefem-4-carboxílico y un producto  $\gamma$ -lactonizado  
15 del compuesto de fórmula (II) y puede ser aislado fácilmente  
en forma de cristales blancos puros. Por ejemplo, la absor-  
bancia a 400 nm del compuesto deseado, medida empleando agua  
como control, es muy pequeña.

#### EJEMPLO 2

20 (1) En una mezcla de 8 ml de N,N-dimetilacetamida y  
1 ml de acetonitrilo se disuelven 2,0 g de ácido D(-)- $\alpha$ -(4-  
etil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- $\alpha$ -(4-hidroxifenil)acé-  
tico. A la solución resultante se añade gota a gota una mez-  
cla de 0,65 g de cloroformiato de triclorometilo y 1 ml de  
25 acetonitrilo, a lo largo de un periodo de 15 minutos a -20°C.  
Después de la adición gota a gota, la mezcla se deja reaccio-  
nar a -20°C durante una hora. A la mezcla de reacción se aña-  
de gota a gota una mezcla de 2,0 g de hidrocioruro del ácido  
7-amino-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-  
30 4-carboxílico, 6 ml de N,N-dimetilacetamida y 0,3 g de trime-  
tilclorosilano, a lo largo de 10 minutos a -20°C. La mezcla

1 resultante se deja reaccionar a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 90 minutos.  
La mezcla de reacción se concentra a presión reducida duran-  
te 30 minutos (temperatura del baño  $30^{\circ}\text{C}$ , 15 mm Hg) para se-  
parar el acetonitrilo. Al residuo se añaden 1,2 g de hidró-  
5 geno-carbonato sódico y 14 ml de agua y la solución resultan-  
te se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente para  
precipitar cristales. La mezcla se diluye de nuevo con 7 ml  
de agua y se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente  
y después durante 1 hora enfriando con hielo. Los cristales  
10 precipitados se recogen por filtración, se lavan con 4 ml  
de N,N-dimetilacetamida acuosa (conteniendo 80 % en volumen  
de agua) y se seca para obtener 3,50 g del aducto de N,N-di-  
metilacetamida del ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-pipe-  
razincarboxamido)- $\alpha$ -(4-hidroxifenil)acetamido]-3-[5-(1-metil-  
15 1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico, rendi-  
miento: 87,1 %. El punto de fusión y los espectros IR y  
de RMN concuerdan con los obtenidos en el Ejemplo 1-(1).

(2) Empleando el aducto obtenido anteriormente, se  
20 repite la reacción del Ejemplo 1(2) para obtener el hidrato  
del ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxami-  
do)- $\alpha$ -(4-hidroxifenil)acetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetra-  
zolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico.

### EJEMPLO 3

25 (1) A una suspensión de 2,0 g de ácido D(-)- $\alpha$ -(4-etil-  
2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- $\alpha$ -(4-hidroxifenil)acético  
en 20 ml de cloruro de metileno se añaden 1,52 ml de trimetil-  
clorosilano. A la mezcla se añaden gota a gota y enfriando  
1,58 ml de trietilamina, a lo largo de un periodo de 3 minu-  
tos a  $10-15^{\circ}\text{C}$ , y se deja que la reacción transcurra a la mis-  
30 ma temperatura durante una hora. La mezcla de reacción se

1        enfría a  $-25^{\circ}\text{C}$ , se añaden 0,46 ml de N,N-dimetilformamida  
y 1,66 g de cloruro de oxalilo por este orden y después se  
deja que la reacción transcurra durante una hora entre  $-20$   
5        y  $-25^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se libera del disolvente por  
destilación a presión reducida. El residuo se disuelve en  
8 ml de N,N-dimetilacetamida y la solución resultante se  
agrega gota a gota a una solución previamente enfriada de  
2,0 g de hidrocloreuro del ácido 7-amino-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-  
10        tetrazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico en 6 ml de N,N-  
dimetilacetamida, a lo largo de un periodo de 4 minutos en-  
tre  $-20^{\circ}$  y  $-22^{\circ}\text{C}$ . Se deja que la reacción transcurra entre  
 $-20^{\circ}$  y  $-22^{\circ}\text{C}$  durante 90 minutos. La mezcla de reacción se  
lleva a la temperatura ambiente y se diluye con 14 ml de agua,  
15        después de lo cual el pH de la mezcla diluída se ajusta a 2  
con hidrógeno-carbonato sódico. La mezcla se agita durante  
2 horas para precipitar cristales. A la mezcla se añaden de  
nuevo 7 ml de agua y se agita durante 2 horas a la temperatu-  
ra ambiente y después durante una hora mientras se enfría  
20        con hielo. Los cristales precipitados se recogen por filtra-  
ción, se lavan con 4 ml de N,N-dimetilacetamida acuosa (con-  
teniendo 80 % en volumen de agua) y se secan para obtener  
3,25 g del aducto de N,N-dimetilacetamida del ácido 7-[D(-)-  
25         $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- $\alpha$ -(4-hidroxife-  
nil)acetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]-  
 $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico, rendimiento: 80,8 %. El punto de fu-  
sión y los espectros IR y de RMN concuerdan con los del co-  
rrespondiente compuesto obtenido en el Ejemplo 1.

30        (2) A 20 ml de metanol acuoso (conteniendo 80 % en  
volumen de agua) se añaden 2,0 g del aducto de N,N-dimetil-  
acetamida del ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazin-

1 carboxamido)- $\alpha$ -(4-hidroxifenil)acetamido]-3-[5-(1-metil-  
1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico. La mez-  
cla se agita durante una hora a la temperatura ambiente y  
después durante otra hora enfriando con hielo. Los cristales  
5 se recogen por filtración y se secan para obtener 1,72 g de  
hidrato del ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazin-  
carboxamido)- $\alpha$ -(4-hidroxifenil)acetamido]-3-[5-(1-metil-  
1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico, rendi-  
miento: 95,0 %.

10

#### EJEMPLO 4

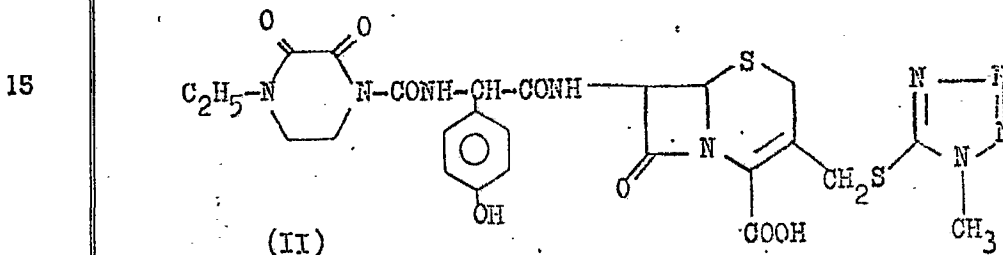
(1) Se prepara una solución agregando lentamente  
2,91 g del hidrato de ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-  
piperazincarboxamido)- $\alpha$ -(4-hidroxifenil)acetamido]-3-[5-(1-  
metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico,  
15 obtenido siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo  
de la solicitud de patente japonesa Kokai (abierta al públi-  
co) 70.788/76 a 12 ml de N,N-dimetilacetamida. Manteniendo  
la solución a 40-45°C, se agregan gota a gota a la misma  
18 ml de agua. La mezcla se enfría a la temperatura ambiente,  
20 se agita durante 12 horas a esta temperatura y después se  
agita durante una hora con enfriamiento. Los cristales pre-  
cipitados se recogen por filtración, se lavan con 3,0 ml de  
N,N-dimetilacetamida acuosa enfriada (conteniendo 80 % en  
25 volumen de agua) y se secan para obtener 3,03 g del aducto  
de N,N-dimetilacetamida del ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-di-  
oxo-1-piperazincarboxamido)- $\alpha$ -(4-hidroxifenil)acetamido]-3-  
[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxí-  
lico, rendimiento: 94,4 %. El punto de fusión y los espectros  
IR y RMN concuerdan con los del compuesto correspondiente ob-  
tenido en el Ejemplo 1-(1).  
30

1 (2) Empleando el aducto antes obtenido, se repite  
la reacción del Ejemplo 1-(2) para obtener el hidrato del  
ácido 7- [D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)  
- $\alpha$ -(4-hidroxifenil)acetamido] -3- [5-(1-metil-1,2,3,4-te-  
5 trazolil)tiometil] - $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico.

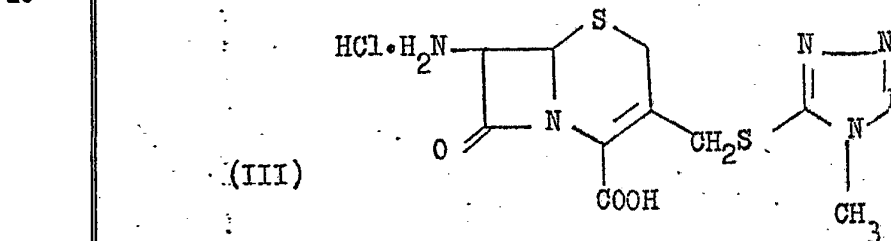
En resumen, la Patente de Invención que se solicita  
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

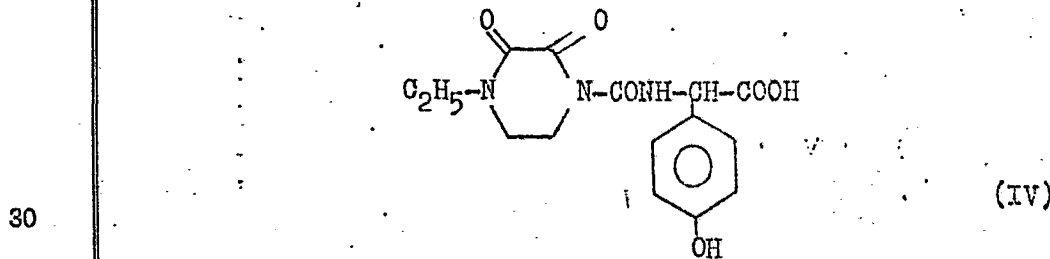
10 1.- Un procedimiento para la producción de ácido  
7- [D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- $\alpha$ -  
(4-hidroxifenil)acetamido] -3- [5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazo-  
lil)tiometil] -  $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico representado por la  
fórmula II):



20 cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar el compues-  
to representado por la fórmula (III):

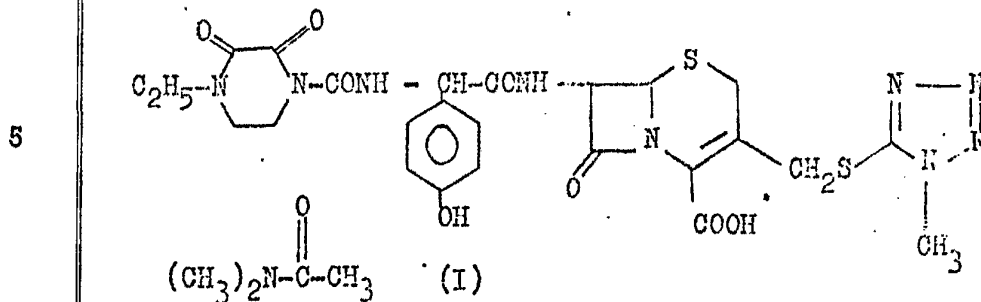


25 con un derivado reactivo del compuesto representado por la  
fórmula (IV):



30

1 en presencia de N,N-dimetilacetamida como disolvente y tra-  
tar el compuesto resultante representado por la fórmula (I)



con un disolvente para separar la N,N-dimetilacetamida.

10 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1,  
donde el derivado reactivo del compuesto representado por  
la fórmula (IV) es un haluro de ácido del compuesto repre-  
sentado por la fórmula (IV) o el producto de reacción del  
compuesto representado por la fórmula (IV) con un reactivo  
15 de Vilsmeier.

3.- Un procedimiento según las reivindicaciones  
1 o 2 donde el derivado reactivo del compuesto representado  
por la fórmula (IV) es el producto de reacción del compues-  
to representado por la fórmula (IV) con un reactivo de Vils-  
20 meier.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1,  
donde la reacción de acilación se lleva a cabo a una tempe-  
ratura comprendida entre -40°C y 30°C.

25 5.- Un procedimiento según la reivindicación 1,  
donde el compuesto resultante representado por la fórmula  
(I) se trata con un disolvente seleccionado entre el grupo  
formado por agua, disolventes orgánicos hidrófilos, disol-  
ventes orgánicos hidrófobos, y mezclas de agua y disolventes  
orgánicos hidrófilos o hidrófobos para separar la N,N-dime-  
30 tilacetamida.

1                   6.- Un procedimiento según la reivindicación 5,  
donde el disolvente esta seleccionado entre el grupo forma-  
do por agua y mezclas de agua y disolventes orgánicos hidró-  
filos.

5                   7.- Se reivindica por último como objeto sobre el  
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE ACIDO 7- [D(-)- α -  
(4-ETIL-2,3-DIOXO-1-PIPERAZINCARBOXAMIDO)- α -(4-HIDROXIFE-  
NIL-ACETAMIDO) ] -3- [5-(1-METIL-1,2,3,4-TETRAZOLIL-TIOMETIL)  
10                   Δ<sup>3</sup>-CEFEM-4-CARBOXILICO.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva que consta de dieciocho pági-  
nas mecanografiadas.

15                   Madrid, 26 septiembre 1.978

BERNARDO UNGRIA

P.P.



20

25

30