

2 JUL. 1963

P.- 24.381

3/9/2.635
Cephalosporin 25/26



286482

286482

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 27 de marzo de 1963, con el número 286.482

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de GLAXO LABORATORIES LIMITED, entidad británica
establecida en Greenford, Middlesex, Inglaterra, por:

"UN PROCEDIMIENTO MEJORADO PARA LA PRODUCCION DE ACIDO

7-AMINOCEFALOSPORANICO"

=====

Este invento se refiere a la producción de ácido
7-aminocefalosporánico a partir de cefalosporina C y sus
sales.

5 El ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA) es un pro-
ducto de la hidrólisis de cefalosporina C y puede emplear-
se como intermediario para la producción de N-acil análo-
gos de cefalosporina C.

10 Un objeto del presente invento es proporcionar pro-
cedimientos mejorados para la producción de ácido 7-amino-
cefalosporánico a partir de cefalosporina C que permite

286482 - 2



obtener el compuesto deseado con buen rendimiento y gran pureza.

Por consiguiente, de acuerdo con el invento, se proporciona un procedimiento mejorado para la producción de ácido 7-aminocefalosporánico a partir de cefalosporina C o una de sus sales, que comprende someter cefalosporina C o una de sus sales a la acción de cloruro de nitrosilo en un disolvente mixto constituido por ácido fórmico y un diluyente inerte, tal como aquí se define, y descomponer el producto intermedio resultante con un compuesto que contiene un átomo de hidrógeno activo, p. ej. un compuesto hidroxílico, para formar ácido 7-aminocefalosporánico.

La expresión "diluyente inerte" se emplea aquí para definir disolventes orgánicos que tienen las características siguientes:

- I) Inercia sustancial a cloruro de nitrosilo y a cefalosporina C;
- II) incapacidad sustancial para dar aniones en solución en ácido fórmico y,
- III) incapacidad sustancial para descargar iones carbonilo.

Si el diluyente es incapaz de llenar estas condiciones, pueden obtenerse rendimientos aminorados en comparación con el empleo de cloruro de nitrosilo en un medio líquido constituido por ácido fórmico solamente. Por ejemplo, puede combinarse la dimetilformamida con iones carbonilo y esto conduciría a rendimientos aminorados. Por otra parte, si el diluyente es capaz de cumplir estos requisitos, pueden obtenerse rendimientos mejorados en comparación con el empleo de un medio líquido constituido por ácido fórmico solamente.

286482



Las proporciones relativas de los disolventes en el medio disolvente mixto dependerán de la naturaleza del diluyente inerte, aunque, en general, pueden usarse proporciones de 0,25:1 a 2:1, preferiblemente 0,25:1 a 1,5:1 (v/v). de diluyente inerte:ácido fórmico. En muchos casos, dará resultados satisfactorios una relación de 1:1. Si hay presente una cantidad excesiva de diluyente inerte, puede suprimir el poder ionizante del ácido fórmico conduciendo a un rendimiento aminorado en vez de aumentado.

El término "diluyente inerte", tal como aquí se emplea, comprende varios tipos de disolventes incluyendo hidrocarburos y nitrohidrocarburos. Entre los hidrocarburos que pueden usarse figuran alcanos, por ej. en forma de fracciones de petróleo, e hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y los xilenos. Entre los nitrohidrocarburos que pueden emplearse están nitroalcanos, p. ej. nitrometano, nitroetano, 1-nitropropano y 2-nitropropano, y compuestos aromáticos nitrados, tal como p. ej. nitrobenceno. Entre otros disolventes que pueden usarse están los hidrocarburos halogenados, particularmente los que contienen átomos de hidrógeno y átomos de halógeno, por ej. diclorometano, cloroformo, y 1,2-dicloroetano y nitrilos de alcohol, p. ej. acetonitrilo.

Algunos de los diluyentes inertes, particularmente los que son sólo ligeramente polares, no son libremente miscibles con ácido fórmico. Esto puede no ser un inconveniente, ya que el diluyente inerte puede extraer el cloruro de nitrosilo en su fase y permitir una reacción más lenta y más fácilmente controlada en la otra fase. Esto, a su vez, puede prevenir una excesiva reacción con el

286482



cloruro de nitrosilo. Sin embargo, en general, nosotros preferimos que el diluyente forme una única fase líquida con el ácido fórmico.

Una ventaja importante que nace del empleo de diluyentes inertes miscibles es que permite realizar la reacción a una temperatura menor que lo que sería posible empleando ácido fórmico sólamente. Aunque el procedimiento hidrolítico de acuerdo con el invento puede realizarse hasta temperaturas de unos 60° C., nosotros preferimos operar a una temperatura comprendida entre -20° y +10° C., particularmente entre -5° y + 5° C.

El cloruro de nitrosilo debe emplearse preferiblemente en exceso, aunque no se consigue ninguna ventaja con el empleo de un exceso demasiado grande, ya que posteriormente tendrá que destruirse éste. En general, nosotros preferimos emplear 1,5-3,0- equivalentes moleculares de cloruro de nitrosilo.

Puede emplearse cloruro de nitrosilo libre o cloruro de nitrosilo preparado in situ, p. ej. a partir de nitrito de alcoholilo y cloruro de hidrógeno.

Otra ventaja del procedimiento anterior es que puede modificarse al operar con el fin de evitar o aminorar los inconvenientes inherentes al empleo de ácido fórmico por sí mismo. Así, la reacción de cloruro de nitrosilo con una solución de cefalosporina C en ácido fórmico es muy enérgica y va acompañada de abundante formación de espuma y desprendimiento de gas. Nosotros hemos encontrado que este inconveniente puede disminuirse de modo sustancial añadiendo una solución de cloruro de nitrosilo en el diluyente inerte sobre una solución de cefalosporina C en una

286482



mezcla de ácido fórmico y diluyente inerte. O bien, puede
disolverse la cefalosporina C en ácido fórmico, el cloruro
de nitrosilo en el diluyente inerte, y añadir las dos so-
luciones, simultánea o intermitentemente, sobre una mezcla
de ácido fórmico y diluyente inerte. La adición puede
5 efectuarse a lo largo de un período de, por ejemplo, 5
minutos, y dejar que la mezcla de reacción repose, por
ejemplo, unos 10 minutos más, sin que se produzcan reac-
ciones secundarias inconvenientes. Por tanto, se tiene la
10 posibilidad de, no sólo evitar los inconvenientes
inherentes a una reacción enérgica, sino también de ejer-
cer un mayor control sobre la reacción. Estos factores son
importantes cuando se trata de la fabricación en gran es-
cala.

15 Si se prepara el cloruro de nitrosilo in situ, puede
ser necesario disolver los precursores en disolventes
distintos de aquellos que se elegirían para cloruro de
nitrosilo previamente preparado. Así, pues, nosotros pre-
ferimos disolver este último en diluyente inerte pero,
20 por ejemplo, cuando se forma cloruro de nitrosilo a par-
tir de nitrito de iso-amilo y cloruro de hidrógeno, prefe-
rimos disolver los precursores en el ácido fórmico.

El producto obtenido después de reacción del cloruro
de nitrosilo con cefalosporina C es un producto intermedio
25 que puede convertirse en ácido 7-aminocefalosporánico por
reacción con un compuesto que contenga un átomo de hidró-
geno activo, p. ej. agua.

Sin embargo, se ha encontrado que dicho producto in-
termedio, bien sea que se obtenga por el procedimiento
30 de acuerdo con el invento o bien de algún otro modo, pue-

286482



de convertirse en ácido 7-aminocefalosporánico con mejor
rendimiento y/o aumento de pureza disolviendo el producto
intermedio, bien sea en solución en una forma disuelta o
bien en estado sustancialmente libre de disolvente, en un
5 volumen relativamente grande de un alcohol bajo, y añadien-
do luego una base para precipitar el ácido 7-aminocefalos-
poránico. Procediendo de esta manera puede obtenerse el
producto final deseado en forma de un precipitado blanco
que puede fácilmente filtrarse, lavarse y secarse para dar
10 un producto de gran pureza y con elevado rendimiento.

Así, pues, el invento proporciona también un procedi-
miento para la producción de ácido 7-aminocefalosporánico
partiendo del producto intermedio originado de la reacción
de cefalosporina C o una sal de la misma, con un agente
15 nitrosante, preferiblemente cloruro de nitrosilo, que com-
prende descomponer dicho producto intermedio con un alca-
nol bajo y añadir una base para precipitar el ácido 7-ami-
nocefalosporánico de la solución resultante.

Aunque este procedimiento adicional de acuerdo con el
20 invento puede conducir a un rendimiento mejorado de 7-ACA
derivado de otros procedimientos en los que interviene el
uso de agentes nitrosantes (p. ej., el uso de cloruro de
nitrosilo en un medio líquido constituido únicamente por
ácido fórmico) se prefiere emplearle en unión con el proce-
25 dimiento hidrolítico de acuerdo con el invento que abarca
el uso de un diluyente inerte, puesto que pueden conseguir-
se rendimientos mejorados que no pueden explicarse a base
de una adición.

El alcohol bajo empleado es preferiblemente metanol.
30 Aun cuando puede emplearse etanol, propanol, etc., los



rendimientos obtenidos no son generalmente tan buenos como los que se consiguen con metanol, que es el alcohol preferido.

5 El alcohol bajo se emplea preferiblemente en una cantidad desde 12 ml. a 130 ml. por gramo de material de partida cefalosporina C calculado como sal sódica dihidrato.

Es conveniente emplear 60-75 ml. de alcohol bajo por cada gramo de cefalosporina C sobre la base indicada.

10 El punto isoelectrico del ácido 7-aminocefalosporánico en agua es 3,5 aproximadamente, y, aun cuando puede emplearse un pH por encima o por debajo de esta cifra, nosotros encontramos que los resultados óptimos se consiguen en metanol ajustando el pH con la base a 3,5 aproximadamente. Los límites preferidos están entre 2,5 y 4,5.

15 El pH a que se hace referencia al aludir al punto isoelectrico se mide directamente sobre la solución empleando un electrodo de vidrio.

20 La base empleada para precipitar el 7-ACA conviene que sea una solución concentrada de amoníaco en un disolvente tal como agua o metanol. El 7-ACA puede recuperarse de la solución alcohólica empleando muy poco amoníaco y, por consiguiente, se forma muy poco formiato amónico. Hemos encontrado que las soluciones concentradas de formiato amónico aumentan la solubilidad de 7-ACA en agua y, 25 por tanto, en comparación con la recuperación de 7-ACA partiendo de un medio disolvente acuoso, se pueden obtener rendimientos incrementados por el procedimiento de acuerdo con el invento evitando pérdidas debidas a la solubilización de 7-ACA.

30 El 7-ACA obtenido mediante el empleo de un alcohol



bajo seguido de adición de una base, se lava y se seca.

Puede emplearse, sin necesidad de más purificación, para transformación en otros compuestos.

Para que el invento pueda comprenderse bien, se dan los siguientes ejemplos a título ilustrativo únicamente. A menos que se indique otra cosa, las mediciones de absorción en el ultravioleta se hicieron sobre soluciones en ácido clorhídrico 0,01N.

10 Ejemplo 1

Se añadieron soluciones de cefalosporina C (sal sódica, dihidrato) (4 gr.) en ácido fórmico de 98 % (25 ml.) y cloruro de nitrosilo (1,11 gr.; 2 equivalentes) en nitrometano (25 ml.) a menos 3°, agitando, en una vasija, durante un período de 9,5 minutos. La mezcla se agitó durante 2 minutos más y luego se evaporaron los disolventes en un evaporador rotatorio con una temperatura de baño de 50°. La goma resultante se disolvió en agua (20 ml.) y la solución (pH 1,0) se ajustó a pH 3,5 mediante adición de solución de amoníaco 7,5 N. El 7-ACA precipitado se dejó en reposo a 0° durante una hora y luego se recogió, se lavó con agua, y se secó (925 mg., 40 %; λ_{max} 260 m μ ; ϵ 7.800).

Se repitió la reacción en los ejemplos 2-6, a excepción de que se emplearon 3 equivalentes (1,66 gr.) (véase ejemplo 9) de cloruro de nitrosilo y, en lugar de nitrometano, se emplearon los siguientes disolventes: nitroetano, 1-nitropropano, 2-nitropropano, acetonitrilo y diclorometano. Los resultados obtenidos se dan en la Tabla 1.



REACCIONES EN VARIAS MEZCLAS DE DISOLVENTES

Ejemplo	Disolvente añadido al ácido fórmico	Tiempo de adición	Tempera- tura °C	Rendi- miento mg.	εmax a 260 mμ	Rendi- miento de 7-ACA
2	Nitroetano	21,5 min	-2	912	7534	39 %
3	1-Nitropro- pano	11,5	-2	841	7534	36 %
4	2-Nitropro- pano ^{&}	15,75	-2,5	861	7371	37 %
5	Acetonitrilo	9	6	752	7698	32 %
6	Diclorometano	11,5	-2	840	7942	36 %

[&] Las soluciones de NOCl en 2-nitropropano deben emplearse inmediatamente, ya que parece se produce reacción entre ambos.

Ejemplo 7

Se mezclaron soluciones de cefalosporina C (sal sódica, dihidrato) (4 gr.) en ácido fórmico de 98 % (25 ml.) y cloruro de nitrosilo (1,66 gr; 3 equivalentes) en benceno (25 ml.), agitando, (véase Ejemplo 1) a lo largo de un período de 12 minutos a 10°. La mezcla se agitó durante 2 minutos más, dejando que se separara luego en dos fases. La fase inferior se evaporó en un evaporador rotatorio con una temperatura de baño de 50°. La goma resultante se disolvió en agua (20 ml.) y la solución (pH 0,9) se ajustó a pH 3,5 mediante la adición de solución de amoníaco 7,5

286482



N. El 7-ACA precipitado se dejó en reposo a 0° durante una hora y luego se recogió, se lavó con agua y se secó (765 mg., 33 %; λ max. 260 m μ , ξ 7.500).

5 Ejemplo 8

Se añadieron juntamente, agitando, una solución de cefalosporina C (sal sódica, dihidrato) (4 gr.) en ácido fórmico de 98 % (25 ml.) y nitrometano (25 ml.) y otra de cloruro de nitrosilo (1,66 gr.; 3 equivalentes) en éter de petróleo (p. eb. 40-60°) (25 ml.) en una vasija, a lo largo de un período de 24 minutos, a -7° (véase Ejemplo 1). La mezcla se agitó durante 2 minutos más y se dejó que se separara en dos fases. La fase inferior se evaporó en un evaporador rotatorio con una temperatura de baño de 50°. La goma resultante se disolvió en agua (20 ml.) y la solución (pH 0,95) se ajustó a pH 3,5 añadiendo solución de amoníaco 7,5 N. El 7-ACA precipitado se dejó en reposo a 0° durante una hora y luego se recogió, se lavó con agua y se secó (917 mg.; 39 %; λ max. 260 m μ , ξ 8.000).

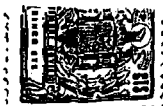
20

Ejemplo 9

Se añadieron soluciones de cefalosporina C (sal sódica, dihidrato) (4 gr.) en ácido fórmico de 98 % (25 ml.) y cloruro de nitrosilo (1,66 gr.; 3 equivalentes) en nitrometano (25 ml.) sobre una mezcla de ácido fórmico (15 ml.) y nitrometano (35 ml.), agitando, a lo largo de un período de 12,5 minutos a -2° (véase Ejemplo 1). La mezcla se agitó durante 2 minutos más, y luego se evaporaron los disolventes en un evaporador rotatorio con una temperatura de baño de 50°. La goma resultante se disolvió en agua

30

286482



(20 ml.) y la solución (pH 1,2) se ajustó a pH 3,5 añadiendo solución de amoníaco 7,5 N. El 7-ACA precipitado se dejó en reposo a 0° durante 1 hora, y luego se recogió, se lavó con agua y se secó (882 mg., 37 % ; λ_{max} . 260 m μ , ξ 8.050).

5

Ejemplo 10

Una solución de cefalosporina C (sal sódica, dihidrato) (5 gr.) en ácido fórmico (98-100 % ; 20 ml.) se agitó y se enfrió a +3° en un baño refrigerante a -10°. Se añadió cloruro de nitrosilo (1,75 ml.) gota a gota, desde un embudo de gota refrigerado, durante un período de 2 minutos, en cuyo tiempo la temperatura subió a 26° y se produjo un abundante desprendimiento de gas. Después de haber agitado la mezcla durante un tiempo total de 5 minutos, se agregó sobre metanol seco (100 ml.) y se ajustó el pH de la solución a 3,6 con hidróxido amónico 7,5 N, precipitando así ácido 7-aminocefalosporánico. Después de haber enfriado la mezcla, se filtró, y el sólido blanco se lavó con metanol. El rendimiento de 7-ACA fué 1,03 gr. (34 % , λ_{max} . 260 m μ , ξ 8.000).

10

15

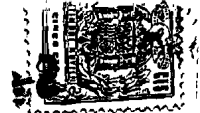
20

Ejemplo 11

Una solución de cefalosporina C (sal sódica, dihidrato) (5 gr.) en ácido fórmico (98-100 % ; 20 ml.) se enfrió a +3° en un baño refrigerante a -10° y se agitó mientras se añadía cloruro de nitrosilo (1,75 ml.), gota a gota, desde un embudo de gota refrigerado, a lo largo de un período de 2 minutos. Después de un tiempo total de 5 minutos, la solución se evaporó rápidamente en un evaporador

25

30



rotatorio y la goma residual se disolvió en metanol seco (100 ml.). La adición de hidróxido amónico 7,5 N hasta pH 3,6 originó la precipitación de 7-ACA (1,16 gr.; 40 % , λ max. 260 m μ , ξ 7.700).

5

Ejemplo 12

El tratamiento de cefalosporina C (sal sódica, dihidrato) (5 gr.) con cloruro de nitrosilo y la evaporación de la mezcla, exactamente como en el Ejemplo 11, dió una goma que se disolvió en metanol seco (50 ml.). El ajuste del pH de esta solución a 3,6 con amoníaco metanólico dió 7-ACA (1,3 gr., 45 %), λ max., 260 m μ (ξ 7.700).

10

Ejemplo 13

Se disolvió cefalosporina C (sal sódica, dihidrato) (30 gr., 91,0 % de pureza) en ácido fórmico (188 ml., 98-100 %) y se añadió nitrometano (125 ml.), agitando, sobre esta solución. La mezcla de reacción agitada se enfrió a -5° y se añadió gota a gota una solución de cloruro de nitrosilo (7 mol.) en nitrometano (63 ml.), a lo largo de un período de 6 minutos. Durante la reacción, se mantuvo la temperatura entre -5° y 0°. Después de la adición de la solución de cloruro de nitrosilo, se agitó la mezcla de reacción durante 14 minutos más a la misma temperatura y luego se agregó sobre metanol (3 litros) agitando. Después de 10 minutos, se ajustó esta solución a pH 3,5 con solución de hidróxido amónico (p. esp. 0,88) y el precipitado se filtró. Se lavó este precipitado con metanol (3 x 30 ml.) y luego con éter (3 x 30 ml.) y finalmente se secó a 40° en vacío. Rendimiento: 9,92 gr. (63,2 % del teórico).

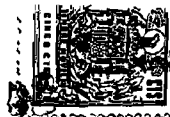
15

20

25

30

285482



Este compuesto se mueve como una mancha única en la electroforesis a pH 1,9 de una manera idéntica al 7-ACA, y da una reacción de color con ninhidrina idéntica a esta muestra auténtica. U.V. λ max. 260 m μ , ϵ 8.440.

5

Ejemplo 14

Se repitió el Ejemplo 13, pero la mezcla de reacción se agregó sobre etanol (I.M.S.) en lugar de metanol, siendo el rendimiento obtenido en este caso de 56,8 %, λ max. 260 m μ , ϵ 7.300.

10

Ejemplo 15

Se repitió el Ejemplo 13, pero la mezcla se agregó sobre n-propanol en lugar de metanol. El rendimiento fue 44,3 %, λ max. 260 m μ , ϵ 6.890.

15

Ejemplo 16

Se disolvió cefalosporina C (sal sódica, dihidrato) (24 gr., 91,0 % de pureza) en ácido fórmico (50 ml., 98-100 %) y la solución se enfrió a 0° C. Luego se disolvió cloruro de nitrosilo (5,4 ml.) en acetonitrilo (50 ml.) a -10° C. Estas dos soluciones se añadieron sobre una mezcla agitada de ácido fórmico (70 ml.) y acetonitrilo (70 ml.) a velocidades iguales a lo largo de 13 minutos, dejando la mezcla de reacción en reposo entre -5 y +5° C.

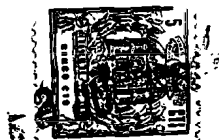
20

25

Después de agitar durante 5 minutos más, se agregó la mezcla de reacción sobre metanol (2 litros) y la solución se ajustó a pH 3,5 con solución de hidróxido amónico (p. esp. 0,88). El precipitado se filtró y se lavó con metanol (2 x 75 ml.), éter (2 x 50 ml.) y finalmente

30

286482



se secó en vacío durante la noche a temperatura ambiente.

Rendimiento de 7-ACA, 6,67 gr. (54 %) U.V. λ max. 259 m μ ,
 ξ 7.896.

5 Ejemplo 17

Se disolvió cefalosporina C (sal sódica, dihidrato) (30 gr., 91 % de pureza) en ácido fórmico frío (94 ml.), se diluyó con diclorometano (63 ml.) y se agitó a -3° mientras se añadía una solución de cloruro de nitrosilo (7 ml.) en diclorometano (31 ml.) gota a gota, durante 5 minutos. Después de 5 minutos más, se agregó la solución de reacción sobre metanol (2 litros) y la solución de color amarillo pálido se valoró hasta pH 3,5 con solución de hidróxido amónico (p. esp. 0,88). La suspensión resultante se enfrió a 10° , se recogió por filtración el precipitado, se lavó con metanol (100 ml.) y éter dietílico (100 ml.) y se secó en vacío a 40° para dar un rendimiento de 54,3 % (8,55 gr.) de 7-ACA, U.V. λ max. 259 m μ ,
 ξ 8.090.

20

Ejemplo 18

Se agitó a -3° cefalosporina C (sal sódica, dihidrato) (88 % de pureza, 30,0 gr.) en ácido fórmico (188 ml., contenido de agua 0,8 %) y diclorometano (158 ml.), haciendo pasar una corriente lenta de nitrógeno a través del líquido. La solución se trató con una solución enfriada de cloruro de nitrosilo (7,0 ml.) en diclorometano (30 ml.) a lo largo de un período de 8 minutos, a una temperatura comprendida entre 0° y -3° . La mezcla de reacción se agitó durante 8 minutos más a 0° y luego se agregó sobre metanol

30

286482



(3 l.). El pH de la solución clara se ajustó a 5,3 con solución de hidróxido de amónico (12,0 ml.; p. esp. 0,88) y la mezcla se enfrió a 10° durante 40 minutos. El precipitado se filtró y se lavó con metanol (90 ml.) y luego con éter (60 ml.) por desplazamiento. El sólido de color crema pálido se secó a 40° en vacío dando 7-ACA (8,81 gr., 58 %), λ max. 260 m μ , ξ 7.490.

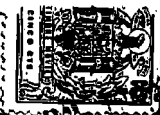
Ejemplo 19

10 Se mezclaron soluciones de cefalosporina C (sal sódica, dihidrato) (4 gr.) en ácido fórmico de 98 % (25 ml.) y cloruro de nitrosilo (1,66 gr., 3 equivalentes) en nitrobenzeno (25 ml.) agitando, a lo largo de un período de 9 minutos a 1-4 grados. La mezcla se agitó durante 2 minutos más y luego se evaporó el ácido fórmico en un evaporador rotatorio con una temperatura de baño de 50° a lo largo de un período de 7 minutos. Se decantó el nitrobenzeno de la goma residual, que se disolvió en agua (25 ml.) Esta solución se agitó luego con la capa de nitrobenzeno y se separó. El nitrobenzeno se lavó con más agua (5 ml.) y las soluciones acuosas reunidas (pH 1,1) se ajustaron a pH 3,5 añadiendo solución de amoníaco 7,5 N. El 7-ACA precipitado en forma de sólido anaranjado se dejó en reposo a 0° durante una hora antes de recogerle, se lavó con agua y se secó (909 mg., 39,5 %), λ max. 260 m μ (xi 7.780).

Ejemplo 20

30 Se añadió cefalosporina C (sal potásica) (73 % de pureza, 7,38 gramos) sobre ácido fórmico (45 ml., conte-

286482



nido de agua 0,5 %) y diclorometano (15 ml.) a 0-22 36
añadió diclorometano (21 ml.) Se añadió nitrito de iso-
amilo (4,82 gramos) sobre una solución enfriada de cloruro
de hidrógeno seco (0,86 gr.) en ácido fórmico (24,6 ml.),
5 que luego se añadió, a lo largo de un período de 10 minu-
tos, sobre la solución de cefalosporina C a 0-5 grados. La
mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos más, subien-
do la temperatura a 3°, y luego se agregó sobre metanol
(468 ml.) a -4°. Después de agitar durante 30 minutos más,
10 se ajustó el pH a 3,4 con solución de hidróxido amónico
(12,5 ml., p. esp. 0,88) y la mezcla se agitó durante 3
horas a -4°. El precipitado se filtró y se lavó con meta-
nol enfriado (27 ml.) y éter (9 ml.). La solución de co-
lor ante se secó a 40° en vacío dando 7-ACA (1,64 gr.,
15 51 %), λ max. 260 m μ , ϵ 7.690.

Ejemplo 21

Se enfrió a -5° una mezcla agitada de ácido fórmico
(375 ml., 98 %) y cloruro de metileno (300 ml.). Se añadió
20 cefalosporina C (sal cálcica) (60 gr.) y la mezcla se agi-
tó durante 10 minutos. Se añadió cloruro de nitrosilo (14
ml.) en cloruro de metileno (75 ml.) sobre la mezcla agi-
tada, a lo largo de un período de 8 minutos, mientras se
mantenía la temperatura entre -2 y 0°. La mezcla se mantu-
25 vo a esta temperatura durante 8 minutos más, y luego se
agregó sobre metanol (2,5 litros). Después de haber dejado
la mezcla en reposo durante 5 minutos, se ajustó el pH a
3,5 con solución de hidróxido amónico (p. esp. 0,880). Se
dejó la mezcla en reposo en el refrigerador durante una
30 hora. Luego se filtró, se lavó el precipitado con metanol

286482

(2 x 50 ml.) y éter (2 x 50 ml.) y se secó en vacío dando ácido 7-aminocefalosporánico (41,2 %), λ max. 263 m μ , $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 273 (amortiguador de fosfato, pH 7).

5 Ejemplo 22

Se enfrió a -5° una mezcla agitada de ácido fórmico (375 ml., 98 %) y cloruro de metileno (300 ml.). Se añadió cefalosporina C (sal potásica) (60 gr.) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió cloruro de nitrosilo (14 ml.) en cloruro de metileno (75 ml.) sobre la mezcla agitada, a lo largo de un período de 8 minutos, mientras se mantenía la temperatura entre -2 y 0° . La mezcla se mantuvo a esta temperatura durante 8 minutos más y luego se agregó sobre metanol (2,5 litros). Después de haber dejado la mezcla en reposo durante 5 minutos, se ajustó el pH a 3,5 con solución de hidróxido amónico (p. esp. 0,880). La mezcla se dejó en reposo en el refrigerador durante 1 hora. Luego se filtró, se lavó el precipitado con metanol (2 x 50 ml.) y éter (2 x 50 ml.) y se secó en vacío dando ácido 7-aminocefalosporánico (52,2 %), λ max. 263 m μ , $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 283 (amortiguador fosfato, pH 7).

15
20
25
30 Ejemplo 23

Se enfrió a -3° una solución agitada de ácido fórmico (63 ml., 98 %) y cloruro de metileno (43 ml.). Se añadió cefalosporina C (ácido libre) (10 gr.) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió cloruro de nitrosilo (2,4 ml.) en cloruro de metileno (20 ml.) sobre la mezcla agitada, a lo largo de un período de 7 minutos, y la mezcla se agitó durante 8 minutos más a una temperatura com-

286482

2



5 prendida entre 0 y -2°. La mezcla se agregó luego sobre metanol (667 ml.) Después de haber dejado la mezcla en reposo durante 5 minutos, se ajustó el pH a 3,5 con solución de hidróxido amónico (p. esp. 0,880). La mezcla se dejó en reposo a 0° durante 1 hora. Luego se filtró, se lavó el precipitado con metanol y éter y se secó en vacío dando ácido 7-aminocefalosporánico (45,7 %), λ max. 260 m μ , E^{1%}_{1 cm.} 296.

10 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el día 28 de marzo de 1962, bajo el número 11.874/62, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

- N O T A -

20 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 siguientes:

25 1.- Un procedimiento mejorado para la producción de ácido 7-aminocefalosporánico a partir de cefalosporina C o una sal de la misma, que comprende someter cefalosporina C o una sal de la misma a la acción de cloruro de nitrosilo, en un medio disolvente mixto que comprende ácido fórmico y un diluyente inerte, según se define en la memoria, y descomponer el producto intermedio resultante con un compuesto que contiene un átomo de hidrógeno activo para formar ácido 7-aminocefalosporánico.

30 2.- Un procedimiento según el punto 1 en el cual la

28482



a una mezcla de ácido fórmico y diluyente inerte.

11.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos anteriores en el cual el compuesto que contiene un átomo de hidrógeno activo es agua.

5 12.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos 1 a 8 en el cual el cloruro de nitrosilo se forma in situ a partir de un nitrito de alcohol y cloruro de hidrógeno.

10 13.- Un procedimiento para la producción de ácido 7-aminocefalosporánico a partir del producto intermedio que se origina de la reacción de cefalosporina C o una sal de la misma con un agente nitrosante, que comprende descomponer dicho producto intermedio con un alcohol inferior y añadir una base para precipitar el ácido 7-aminocefalosporánico de la solución resultante.

15 14.- Un procedimiento según el punto 13 en el cual dicho producto intermedio se obtiene según cualquiera de los puntos 1 a 10.

20 15.- Un procedimiento según los puntos 13 ó 14 en el cual dicho producto intermedio se usa en un estado sustancialmente exento de disolvente.

16.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos 13 a 15 en el cual el alcohol inferior es metanol.

25 17.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos 13 a 16 en el cual el alcohol se usa en una cantidad de 12 ml. a 130 ml. por gramo de material de partida de cefalosporina C calculado como sal sódica dihidrato.

30 18.- Un procedimiento según el punto 17 en el cual el alcohol se usa en una cantidad de 60 ml. a 75 ml. por gramo de material de partida de cefalosporina C calculado como sal sódica de hidrato.

286482



relación de diluyente inerte a ácido fórmico es de 0,25:1 a 2:1 (v/v).

3.- Un procedimiento según el punto 2 en el cual la relación de diluyente inerte a ácido fórmico es de 0,25:1 a 1,5:1 (v/v).

4.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos anteriores en el cual el diluyente inerte es un hidrocarburo, un nitrohidrocarburo, un hidrocarburo alogenado o un nitrilo de alcohol.

5.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos anteriores en el cual el diluyente inerte forma una sola fase líquida con el ácido fórmico.

6.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos anteriores en el cual la reacción con el cloruro de nitrosilo se efectúa a una temperatura entre -20° y $+10^{\circ}$ C.

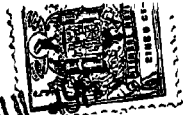
7.- Un procedimiento según el punto 6 en el cual la reacción con cloruro de nitrosilo se efectúa a una temperatura entre -5° C. y $+5^{\circ}$ C.

8.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos anteriores en el cual se usan de 1,5 a 3,0 equivalentes moleculares de cloruro de nitrosilo.

9.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos anteriores en el cual una solución de cloruro de nitrosilo en el diluyente inerte se añade a una solución de cefalosporina C en una mezcla de ácido fórmico y diluyente inerte.

10.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos 1 a 10 en el cual la cefalosporina C se disuelve en ácido fórmico, el cloruro de nitrosilo en el diluyente inerte y las dos soluciones se añaden simultánea o intermitentemente

286482



19.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos 13 a 18 en el cual la base se añade para ajustar el pH a un valor entre 2,5 y 4,5.

5 20.- Un procedimiento según el punto 19 en el cual el pH se ajusta a 3,5 aproximadamente.

21.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos 13 a 20 en el cual se usa como base una solución concentrada de amoníaco.

10 22.- Un procedimiento mejorado para la producción de ácido 7-aminocefalosporánico.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veinte y una hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 2 JUL. 1963

P. A.

~~Ministerio de Economía~~
Fin. P. A.

A. F. A.