

10 JUN



377228

Nº 377.228

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

## PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS,

Indiana, U.S.A.

ENUNCIADO: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE

UNA 7-AMINOCEFALOSPORINA".

Prioridad: Patente estadounidense n.º 805.823 del 10-3-69

MJ/S

-1-

**POOR  
QUALITY**



1 La presente invención provee un procedimiento para la preparación de compuestos de 3-metil-7-aminocefalosporina, a partir de compuestos de 3-metil-7-acilamidocefalosporina.

5 Es bien sabido que la actividad de los antibióticos de la familia de la cefalosporina está influida por la naturaleza del grupo en la posición 7. Por lo tanto, se ha hecho un esfuerzo considerable en el desarrollo de métodos comercialmente factibles para la separación de grupos sustituyentes de la posición 7. Por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos nº 3,188,311, describe, un método para la conversión de cefalosporina C en 7-ACA (ácido 7-aminocefalosporánico). El procedimiento descrito en tal patente hace posible la preparación de antibióticos útiles a partir de cefalosporina C, un producto de fermentación.

15 En la Patente de los Estados Unidos nº 3,207,755, se describe un procedimiento en el cual se trata la cefalosporina C con un ácido para rendir una variedad de productos. Uno de los productos de esta reacción es el 7-ACA; sin embargo, el rendimiento es extremadamente pequeño. Por ejemplo, de 2 gramos de cefalosporina C se obtienen 43 microgramos estimados de 7-ACA, según se ilustra en el Ejemplo 1.

20 Como resultado del procedimiento descrito en la Patente de los Estados Unidos nº 3,275,626, es ahora posible obtener cefalosporinas a partir de penicilinas. Las cefalosporinas obtenidas mediante este procedimiento se sustituyen en la posición 3 con un grupo metilo en vez de con un grupo acetoximetilo, como en la cefalosporina C. El sustituyente en la posición 7 de las cefalosporinas obtenidas mediante los procedimientos de Morin-Jackson, es aquel que

30

377228

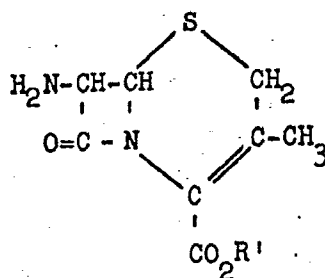
10



1        está presente en la posición 6 del material de partida de la penicilina. Es necesario primero separar este sustituyente a fin de preparar cefalosporinas con diferente actividad anti-biótica.

5                    Se tienen ahora buenos resultados en la obtención de los compuestos de 3-metil-7-aminocefalosporina mediante el tratamiento de la alcanoilamido cefalosporina 7-sustituida con por lo menos un mol de agua, metanol, etanol o propanol a una temperatura de 0° a 125°C, en presencia de por lo menos un equivalente de 0,25 de un ácido que tienen un pKa inferior a 3. Los compuestos 7-amino obtenidos mediante el procedimiento presente pueden acilarse mediante procedimientos de acilación conocidos, para preparar las cefalosporinas antibióticamente activas. El procedimiento presente probablemente encontrará su principal aplicación en el tratamiento de las alcanoilamido cefalosporinas 7-sustituidas preparadas a partir de penicilinas mediante el procedimiento de la Patente de los Estados Unidos nº 3,275,626.

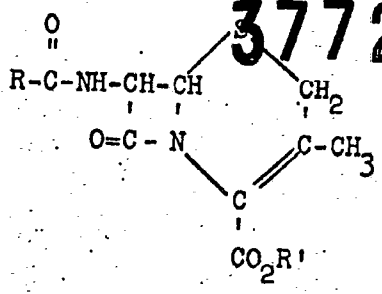
15  
20                    Más particularmente, la presente invención provee un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula



30                    caracterizado porque se trata un compuesto que tiene la fórmula

30

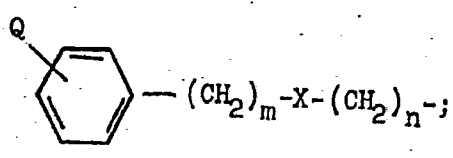
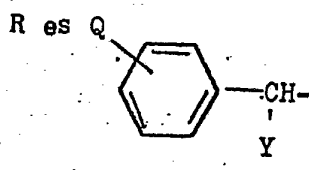
377228



con por lo menos un mol de un disolvente que tiene la fórmula



a una temperatura que está dentro de la escala de 0<sup>o</sup> a 125<sup>o</sup>C, en presencia de por lo menos un equivalente de 0,25 de un ácido que tiene un pKa inferior a 3, en el cual



siendo Q hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>, ciano, nitro, hidroxilo, cloro, bromo o flúor; Y es hidrógeno e hidroxilo; X es oxígeno o azufre; m es un entero de 0 a 2; n es un entero de 1 a 3; R' es 2,2,2-tricloroetilo o p-nitrobencilo; y R'' es hidrógeno, metilo, etilo o propilo.

R puede ser grupos tales como bencilo, m-clorobencilo, p-cianobencilo, alfa-hidroxibencilo, alfa-hidroxio-etilbencilo, fenoximetilo, benciloximetilo, p-nitrobenciloximetilo, fenoxietilo, tiofenoxietilo, o-metiltiofenoxietilo y p-metoxibenciloxietilo. Este procedimiento encuentra su más grande aplicación con aquellos compuestos en los

5  
377228

10



1       cuales R es bencilo o fenoximetilo, ya que tales compuestos  
pueden obtenerse de penicilina G y penicilina V mediante el  
procedimiento de Morin-Jackson, descrito en la Patente de  
los Estados Unidos nº 3,275,626.

8               El grupo carboxilo en el material de partida para  
este procedimiento, puede estar presente como ácido libre  
pero es preferiblemente esterificado mediante un grupo pro-  
tector de carboxilo fácilmente eliminable. Es bien conocido  
el proteger un grupo carboxilo mediante esterificación con  
10       un grupo que pueda ser fácilmente eliminado mediante hidró-  
lisis o hidrogenólisis ácida. Ejemplos de tales grupos in-  
cluyen 2,2,2-tricloroetilo, bencilo, benzhidrilo, p-nitro-  
bencilo, trimetilsililo, ftalimidometilo, succinimidometilo,  
fenacilo, 2-(2-metil-3-butenilo) y 2-(2-metil-3-butenilo).

15       El grupo protector de carboxilo particular empleado no es  
importante y no afecta al procedimiento, excepto que el gru-  
po protector de carboxilo que puede ser eliminado mediante  
hidrólisis ácida, puede separarse durante el curso de este  
procedimiento de manera que el producto contenga un grupo  
20       carboxilo libre en vez de un éster. Esto es aceptable ya  
que el grupo carboxilo libre no interfiere con este procedi-  
miento.

25               De conformidad con este procedimiento, el material  
de partida de la cefalosporina acilada se trata con un ex-  
cedente molar de agua o un alcohol inferior tal como meta-  
nol, etanol o propanol. Se prefiere el agua. Parece que una  
solvólisis del enlace de amida ocurre con la formación de  
la amina libre y un ácido cuando el agua es el disolvente o  
un éster cuando un alcohol es el disolvente. Se deberá enten-  
30       der, por supuesto, que pueden emplearse mezclas de estos di-



1 solventes. Debe usarse por lo menos un mol del disolvente  
reactivo por mol del compuesto de cefalosporina de partida.  
Se prefiere emplear un excedente del disolvente de reacción  
5 y esto es lo que usualmente se hace. Puede emplearse cual-  
quier excedente limitado sólo por el equipo necesario para  
separar los productos de la reacción del disolvente exceden-  
te. Cuando el agua es el único disolvente reactivo, se pre-  
fiere emplear un co-disolvente orgánico inerte para auxi-  
liar en el mantenimiento de los materiales de partida y los  
10 productos en disolución. Este co-disolvente debe ser misci-  
ble con el agua. Los co-disolventes adecuados incluyen el  
tetrahidrofurano, dioxano, acetona, dimetilsulfóxido, ace-  
tonitrilo, dimetilformamida y dimetilacetamida.

La reacción entre la cefalosporina acilada y el  
15 disolvente reactivo se conduce en presencia de un ácido  
fuerte que tiene un pKa inferior a 3. Este ácido puede ser  
un ácido mineral o un ácido orgánico. Ejemplos de tales áci-  
dos incluyen el ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfó-  
nico, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido sul-  
fúrico y ácido fosfórico. El ácido preferido es el ácido  
20 p-toluensulfónico. Debe usarse por lo menos un equivalente  
de 0,25 de ácido por mol de cefalosporina acilada y preferi-  
blemente se emplea un equivalente o más de ácido. Puede  
emplearse un excedente de enlace de ácido de tanto como 20  
25 a 25, siendo tal excedente, sin embargo, innecesario.

La reacción puede conducirse a una temperatura  
dentro de la escala de 0° a aproximadamente 125°C. La tem-  
peratura preferida es de 25° a 75°C. El tiempo de reacción  
es una función del ácido empleado, del disolvente usado y  
30 la temperatura. El tiempo normalmente será de aproximadamen-

377228

-7- 3771

10 JUN



1 te 1 a aproximadamente 60 horas y usualmente será inferior a 12 horas.

El procedimiento se ilustrará ulteriormente a través de los siguientes ejemplos.

5

EJEMPLO 1

Se agita y calienta bajo reflujo durante un periodo de 3 horas, una solución de 20 gramos de p-nitrobencil-3-metil-7-fenoxiacetamido- $\Delta^3$ -cefem-3-carboxilato y 16 gramos de monohidrato de ácido p-toluensulfónico, en 16 mililitros de agua y 70 mililitros de tetrahidrofurano. Al final de este tiempo, se añaden 54 mililitros de agua y la mezcla se agita y se congela en un baño de hielo durante media hora. El sólido precipitado se filtra, se enjuaga con una mezcla fría 1:1 de tetrahidrofurano y agua y se seca al vacío. Este sólido representa 10,5 gramos del material de partida sin reaccionar. El filtrado total se separa por encima del tetrahidrofurano sobre un evaporador giratorio. El sólido que precipita durante la separación se filtra y se enjuaga con una solución acuosa y fría de ácido p-toluensulfónico al 2%. Este sólido se absorbe en seco en el filtro, se lava dos veces con porciones de 10 mililitros de acetato de isopropilo y se seca al aire para dar 7,9 gramos de la sal monohidratada del p-nitrobencil-3-metil-7-amino- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxilato del ácido p-toluensulfónico.

10

15

20

25

Se repite el procedimiento del Ejemplo 1, empleando diferentes ácidos y diferentes sistemas disolventes. Los resultados se resumen en el Cuadro 1.

30

377228

377228

-8-22



72

CANAL 1

Acido	Concen- tracion de acido	Disolventes	Concen- tracion de salida	Temper- tura	Tiempo, horas	Amida re- cuperada %	Rendimien- to de ami- da, %
HCl	1,2N	4 ml. H <sub>2</sub> O 15 ml. THF	5%	66	5	18	54
TsOH	1,2N	5 ml. H <sub>2</sub> O 15 ml. (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO	5%	57	7	16	57
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	1,2N	4 ml. H <sub>2</sub> O 20 ml. THF	5%	66	10	21	52
MeSO <sub>2</sub> H	1,2N	5 ml. H <sub>2</sub> O 20 ml. THF	5%	66	6	62	30
TsOH	1,2N	5 ml. H <sub>2</sub> O 10 ml. CH <sub>3</sub> OH	5%	65	6	19	57
TsOH	1,2N	5 ml. H <sub>2</sub> O 15 ml. DMSO	5%	100	1	11	55

TsOH = ácido p-toluenosulfónico

MeSO<sub>2</sub>H = ácido metanosulfónico

THF = tetrahidrofurfano

DMSO = dimetilsulfóxido

5

10

15

20

25

30

POOR QUALITY

377228

10 JUN

1072<sup>8</sup> -

CUADRO 1

	Acido	Concen- tración de ácido	Disolvente	Concen- tración de ácido	Temper- tura.
5	HCl	1,2N	4 ml. H <sub>2</sub> O 15 ml. THF	5%	66
	TsOH	1,3N	5 ml. H <sub>2</sub> O 15 ml. (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO	5%	57
	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	1,8N	4 ml. H <sub>2</sub> O 20 ml. THF	5%	66
10	MeSO <sub>3</sub> H	1,3N	5 ml. H <sub>2</sub> O 20 ml. THF	5%	66
	TsOH	1,3N	5 ml. H <sub>2</sub> O 10 ml. CH <sub>3</sub> OH	5%	65
15	TsOH	1,3N	5 ml. H <sub>2</sub> O 15 ml. DMSO	5%	100
	TsOH	=	ácido p- toluensulfónico		
	MeSO <sub>3</sub> H	=	ácido metansulfónico		
	THF	=	tetrahidrofurano		
20	DMSO	=	dimetilsulfóxido		

25

30



372<sup>5</sup> -

- 8 - 3/10

377228

CUADRO 1

Concentración amida	Temperatura	Tiempo, horas	Amida recuperada %	Rendimiento de amida, %
5%	66	5	18	54
5%	57	7	16	57
5%	66	10	21	53
5%	66	6	62	30
5%	65	6	19	57
5%	100	1	11	55



377228

1

Se corrieron otras series de reacciones, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que el material de partida fue el 2,2,2-tricloroetil-3-metil-7-fenoxiacetamido $\Delta^3$ -cefem-4-carboxilato. Los resultados de estas pruebas se resumen en el Cuadro 2.

5

CUADRO 2

Acido	Moles de acido Moles de amida	Disolvente	Concen- tración de ami- da, %	Tempe- ratura °C	Tiempo horas	Rendi- miento, %
HCl	20	CH <sub>3</sub> OH	0,6	~ 27	20	47
HCl	4	CH <sub>3</sub> OH	4	~ 27	15	52
T <sub>s</sub> OH	2,5	CH <sub>3</sub> OH	5	45	22	58
T <sub>s</sub> OH	1	CH <sub>3</sub> OH	5	65	5	57
T <sub>s</sub> OH	1	CH <sub>3</sub> OH	5	65	12	52
		C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>				
T <sub>s</sub> OH	2,5	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	5	78	4	38
T <sub>s</sub> OH	12,5	CH <sub>3</sub> OH	5	75	1,75	45
		H <sub>2</sub> O				
T <sub>s</sub> OH	12,5	H <sub>2</sub> O	5	66	4,5	68
		THF				

15

20

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

25

30

