



406587

P. E. 17-11-75

Int. Cl.: CO7D

Nº 406.587

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: LILLY INDUSTRIES LIMITED

RESIDENCIA: Henrietta House, Henrietta Place,

LONDON, W.1. INGLATERRA.-

ENUNCIADO: MEJORAS EN EL PROCEDIMIENTO DE ACILACION

DEL P-NITROBENCIL ESTER DEL ACIDO 7-AMINO

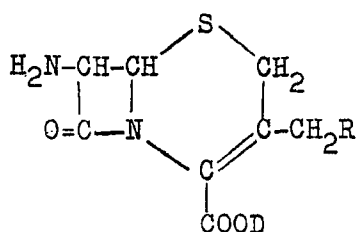
CEFALOSPORANICO.

Prioridad: Patente británica n.º 42454/71 del 11.9.71.

406587



1 En la producción de antibióticos de la serie de las cefalosporinas, el camino que suele seguirse es el de acilación de un éster del llamado "núcleo de cefalosporina", cuya fórmula es:



10 En la fórmula precedente, D representa un éster del núcleo de cefalosporina y R representa hidrógeno o un grupo acetoxi. Cuando R es un grupo acetoxi, el compuesto arriba formulado es un éster del ácido 7-aminocefalosporánico, comunmente conocido como 7-ACA. Cuando R es en la fórmula hidrógeno, el compuesto es un éster del ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico, conocido comunmente como 7-ADCA,

15 Viene siendo costumbre acilar el éster del núcleo de 7-aminocefalosporina utilizando un anhídrido mixto del agente acilante seleccionado, haciendo uso si es necesario, de los adecuados grupos bloqueantes para proteger otros centros reactivos. Una vez terminada la acilación, tanto la función éster como los grupos bloqueantes adecuados, se separan para producir el antibiótico de cefalosporina activo. Recientemente se ha descubierto que es ventajoso, en la preparación de antibióticos de cefalosporina, el uso del éster p-nitrobencílico del núcleo de 7-amino cefalosporina.

25 Se ha descubierto ahora que pueden obtenerse rendimientos mejorados del éster p-nitrobencílico de 7-ACA ó 7-ADCA acilado, llevando a cabo la acilación, vía anhídrido mixto, a temperaturas por debajo de aquellas a las que

30

406587

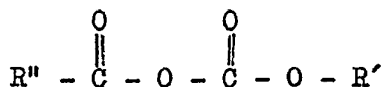


1975

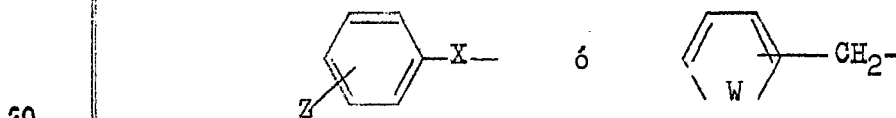
1 hasta ahora se ha realizado la acilación.

En consecuencia, de acuerdo con la presente invención, se proporciona una mejora en un método para la acilación del éster p-nitrobenzílico del ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA) o el ácido 7-aminodesacetoxicefalospo
5 ránico (7-ADCA) mediante un anhídrido mixto, obteniéndose dicha mejora, llevando a cabo la acilación a temperatura comprendida entre por debajo de unos -15º y unos -50ºC.

Preferiblemente, el procedimiento mejorado de
10 la presente invención se lleva a cabo utilizando un anhídrido mixto de fórmula:



15 donde R' es un grupo alquilo de uno a cuatro átomos de carbono; R'' es un grupo alquilo de uno a ocho átomos de carbono,



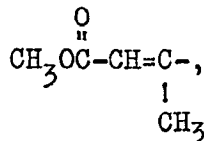
en donde W es azufre u oxígeno; Z es hidrógeno, alquilo inferior, trifluormetilo, alcóxido inferior, -OY, nitro, -NHR''', alquilamino inferior, dialquilamino inferior, cloro, bromo
25 o fluor; X es -(CH₂)_n -, -OCH₂-, $\overset{\text{CH}}{\text{NHR}}'''$ ó $\overset{\text{CH}}{\text{OY}}$; siendo n 0 ó 1; Y, un grupo alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, bencilo, bencilo sustituido, o alcanilo de uno a cuatro átomos de carbono; y R'''' es

30 -----

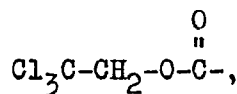
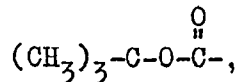


406587

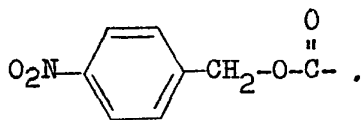
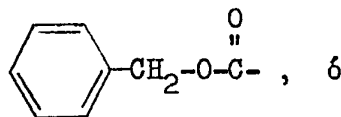
1



5



10



15

El núcleo de cefalosporina que se emplea en la reacción de acilación puede ser un éster de p-nitrobencilo del ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA) en cuyo caso, R en la fórmula precedente del núcleo de cefalosporina es un grupo acetoxi, o bien del ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico en cuyo caso, el sustituyente R es hidrógeno. Una parte del descubrimiento que constituye la base de esta invención reside en la utilización de un éster de 7-ACA o 7-ADCA y, específicamente, el éster p-nitrobencílico. Se ha encontrado que los resultados mejorados que se obtienen con la acilación a baja temperatura de acuerdo con el procedimiento de esta invención, son especialmente significativos cuando se emplea el éster p-nitrobencílico.

25

30

Cuando se lleva a cabo la acilación del grupo amino libre en la posición 7 del núcleo de cefalosporina, el agente de acilación que se utiliza se emplea en la forma

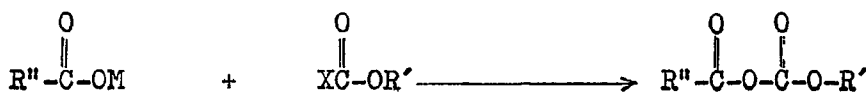
406587



24 MAR. 1976

1 de anhídrido mixto. El anhídrido mixto se prepara de acuer-
do con procedimientos bien conocidos, tipificados por ejem-
plo por la reacción de un alquil cloroformato con una sal
5 la cual contiene además los adecuados grupos protectores
para cualquier otro sustituyente reactivo del ácido. Puede
emplearse cualquier alquil cloroformato pero, por convenien-
cia, el alquil cloroformato es uno en el que el grupo alqui-
lo tenga de 1 a 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo,
10 metil cloroformato, etil cloroformato, isopropil cloroform-
mato, sec-butil cloroformato, isobutil cloroformato, y simi-
lares. El siguiente esquema general de reacción es ilustra-
tivo de la formación de un anhídrido mixto mediante este
procedimiento:

15



20

en donde R'', en combinación con la función carbonilo, repre-
senta el resto acilo deseado en el 7-amino de la cefalospo-
rina, R' es un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, M es
un metal y X es un halógeno.

25

El sustituyente acilo en la posición del 7-
amino del antibiótico activo de cefalosporina final es pre-
feriblemente, furilacetilo, tienilacetilo, benzoilo, benzoi-
lo sustituido en el anillo, fenoxiacetilo, fenoxiacetilo sus-
tituido en el anillo, fenilacetilo, fenilacetilo sustituido
en el anillo, α-aminofenilacetilo, α-aminofenilacetilo sus-
tituido en el anillo, α-hidroxifenilacetilo, o α-hidroxife-
nilacetilo sustituido en el anillo.

30

En el caso de sustituyentes en el anillo ben-

406587



24 MAR. 1975

1 cénico, se prefiere que éstos estén localizados en las po-
siciones 3- ó 4. Tales sustituyentes incluyen trifluorome-
tilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, nitro,
amino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, o haló-
5 geno, incluyendo cloro bromo o fluor. El término "inferior"
tal como se está usando con referencia a grupos alquilo o
alcoxilo, debe interpretarse como un número de átomos de
carbono en estos grupos que va de 1 a 3, es decir, metil,
etil, propil, isopropil, metoxi, etoxi, propoxi e isopropo-
10 si.

Más preferiblemente, sin embargo, el sustituyente acilo es fenilacetilo, 3- ó 4-hidroxifenilacetilo, fe-
noxiacetilo, 2-tienilacetilo, α -hidroxifenilacetilo, α -ami-
nofenilacetilo, α -amino-3-hidroxifenilacetilo, α -amino-4-
15 hidroxifenilacetilo, α -hidroxil-3-hidroxifenilacetilo, ó
 α -hidroxil-4-hidroxifenilacetilo. En cada ejemplo, se utili-
za en la acilación el apropiado anhídrido mixto. Sin embar-
go, en el caso de la acilación del núcleo de cefalosporina
con un anhídrido mixto, para producir un antibiótico que ten-
ga un grupo hidroxilo o amino libre en el sustituyente aci-
20 lo en 7, por ejemplo, un fenil glicil (α -aminofenilacetil)
sustituyente, es esencial que durante la reacción de acila-
ción, el grupo amino ó hidroxilo del sustituyente acilo de-
seado, esté protegido con cualquiera de los grupos protecto-
res comunmente utilizados.
25

En el caso en que el sustituyente es el gru-
po hidroxilo protegido, designado aquí como -OY, cualquie-
ra de los grupos protectores usados comunmente es utiliza-
ble, tal como grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, por
ejemplo, metilo, etilo, y terc-butilo; bencilo, bencilo sus-
30

4065874 MAR 1975



1 tituído, tal como p-ácoxibencilo; y alcanóilo inferior, tal como formilo, acetilo y propionilo.

En el caso de un sustituyente amino protegido, designado aquí como -NHR'', cualquiera de los grupos protectores comunmente usados puede ser utilizado, tal como 5 t-butoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo o una enamina obtenida por reacción, por ejemplo, de fenilglicina con un acetoacetato de alquilo, tal como acetoacetato de metilo.

10 Cuando se lleva a cabo la acilación del p-nitrobencil éster de 7-ACA o 7-ADCA, el p-nitrobencil éster se hace reaccionar con el agente acilante en la forma activada de su anhídrido mixto. La reacción es equimolecular; sin embargo, en orden a asegurar una más completa reacción 15 con respecto al éster de cefalosporina, se emplea normalmente un ligero exceso, alrededor del 10% del anhídrido mixto. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, y de acuerdo con la presente invención, a una temperatura de desde aproximadamente por debajo de -15°C hasta aproximadamente 20 -50°C. Cualquier disolvente inerte puede emplearse, con el único criterio de que debe ser tal que permanezca en estado líquido a la temperatura de reacción. Entre los disolventes adecuados pueden incluirse, por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo, tolueno, cumeno, tetrahidrofurano, y similares.

25 Aunque es posible obtener un aumento de rendimiento en el producto acilado, disminuyendo la temperatura de reacción hasta situarla dentro del intervalo de desde aproximadamente por debajo de -15°C y aproximadamente -50°C, es preferible llevar a cabo la reacción a una temperatura 30 comprendida en el intervalo desde aproximadamente -25°C has-

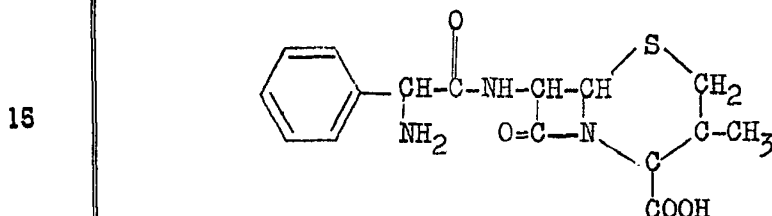
40658724 MAR 1975



1 aproximadamente -45°C, y más preferiblemente, a una temperatura de desde aproximadamente -35°C hasta aproximadamente -40°C.

5 Terminada la reacción de acilación, todo lo que queda para obtener el antibiótico de cefalosporina activo, es separar el grupo p-nitrobencil carboxilo que está protegiendo y cualquier otro grupo bloqueante que hubiere presente.

10 Una realización altamente preferida de esta invención es la que implica la producción del antibiótico de cefalosporina conocido comunmente como Cefalexina. La cefalexina tiene la fórmula:



20 Cuando se prepara Cefalexina, el p-nitrobencil éster de 7-ADCA se hace reaccionar con el anhídrido mixto de D-α-fenilglicina bloqueado adecuadamente su grupo amino con un grupo protector de amino apropiado. Esta acilación se lleva a cabo de acuerdo con las condiciones definidas anteriormente con respecto a la presente invención. Terminada la acilación, se produce Cefalexina a partir del compuesto así obtenido, eliminando los grupos amino y carboxilo bloqueantes.

25 El procedimiento que se utiliza para eliminar el grupo amino-protector, depende del grupo bloqueante que haya sido empleado. La eliminación de grupos amino-protectores es un procedimiento conocido comunmente por todos aquellos entendidos en este campo. Puede llevarse a efecto me-

30

406587



1 diante hidrólisis ácida, o hidrogenolisis, y la elección
puede estar influida por la naturaleza del grupo bloquean-
te que está presente en la molécula.

5 La eliminación del grupo p-nitrobencilo se
consigue fácilmente por reducción en medio ácido. Tal trata-
miento puede eliminar simultáneamente ciertos grupos amino-
bloqueantes, tal como un grupo enamina, y en estos casos,
pueden pues eliminarse juntos los grupos amino y carboxilo-
bloqueantes. Esta reducción puede conseguirse químicamente,
10 por ejemplo mediante zinc y ácido clorhídrico o por hidro-
genación catalítica utilizando catalizadores tales como pa-
ladio, platino o sus óxidos correspondientes.

 El procedimiento mejorado de la presente in-
vención se ilustrará a continuación con un ejemplo que pone
15 de manifiesto la preparación de antibióticos activos de la
serie de las cefalosporinas.

EJEMPLO

 Se añaden rápidamente unos 11,92 g (44 mili-
moles) de N-(2-metoxi-carbonil-1-metilvinil)-D- α -fenilgli-
20 cina sódica (preparada a partir de la sal sódica de D- α - fe-
nilglicina y acetoacetato de metilo) sobre una solución de
3,60 ml (46 milimoles) de cloroformato de metilo en 224 ml
de acetonitrilo, conteniendo 0,13 ml de N,N-dimetil-bencila-
mina a -25°C. La mezcla se agita durante 20-30 minutos.

25 A esta mezcla, se añaden a -25°C y rápidamen-
te, aproximadamente 21,58 g (40 milimoles) de aminosilato
del p-nitrobencil éster del ácido 7-aminodesacetoxicefalos-
poránico. Seguidamente, a lo largo de un período de 12 a 15
minutos, se añade a la mezcla una solución de 5,52 ml (40
30 milimoles) de trietilamina, disueltas en 65 ml de acetoni-

406587



24 MAR 1976

1 trilo. Se continua la agitación, y la mezcla se calienta gradualmente hasta +10°C, a lo largo de un periodo de aproximadamente 1-1,5 horas, continuando todavía la agitación a +10°C por un periodo adicional de 0,5 horas.

5 El antibiótico de cefalosporina activo se produce añadiendo a la mezcla de reacción 384 ml de agua y aproximadamente 3,8 ml de ácido clorhídrico, suficiente para hacer bajar el pH hasta 1,5. La solución se mantiene a 0-5°C, y se añaden en pequeñas porciones a lo largo de un periodo de aproximadamente 45 minutos, 7,0 g de zinc junto con 10 18,5 ml adicionales de ácido clorhídrico, suficiente para mantener el pH en aproximadamente 2,3. El pH se reduce hasta aproximadamente 1,4 con una cantidad adicional de 2,1 ml de ácido clorhídrico y se continua la agitación a 0°C 15 durante 10 minutos. El exceso de zinc se elimina por filtración y el filtrado se agita a 50°C, durante aproximadamente 70 minutos, se enfría, y se deja estar durante una noche a aproximadamente 5°C. El polímero amarillo que se forma, se elimina por filtración. El filtrado se acidifica 20 añadiendo 15,6 ml de ácido clorhídrico, y el pH se eleva a continuación hasta 4,7 por adición de trietilamina, con lo que precipita Cefalexina. Se continua agitando a temperatura ambiente durante dos horas, se enfría la suspensión a 5°C, se filtra y se lava con una mezcla de acetonitrilo y 25 agua. Se recupera Cefalexina, en cantidad de 10,62 g, lo que representa un rendimiento del 76,5%.

30 La siguiente tabla muestra la mejora obtenida operando de acuerdo con la presente invención. El procedimiento descrito en el ejemplo anterior se repitió varias veces, siendo la única diferencia entre ellas, la temperatu-

406587



1 ra a la cual se lleva a cabo la reacción. Tal como indica
 la siguiente tabla, se obtiene un aumento sustancial del
 rendimiento de producto cuando se reduce la temperatura de
 reacción hasta valores por debajo de los -10 a -15°C que
 5 son usuales.

TABLA
ACILACION DE CEFALOSPORINAS

Temp. de Acilación (°C.)	Producto (g.)	% de rendimiento
-10 a -15	9,58	69,0
-10 a -15	9,55	68,8
-25	10,62	76,5
-25	10,58	76,2
-44	10,70	77,1

15 Una mejora en el rendimiento del mismo orden
 de la que se ha mostrado anteriormente, se obtiene cuando
 los siguientes compuestos se preparan utilizando el proce-
 dimiento de la presente invención:

- Acido 7-fenilacetamidodesacetoxicefalosporánico
- 20 Acido 7-(3-hidroxifenilacetamido)desacetoxicefalosporánico
- Acido 7-fenoxiacetamidodesacetoxicefalosporánico
- Acido 7-(2-tienilacetamido)desacetoxicefalosporánico
- Acido 7-(D-α-hidroxifenilacetamido)desacetoxicefalosporánico
- Acido 7-(D-α-amino-3-hidroxifenilacetamido)desacetoxicefalos-
- 25 poránico
- Acido 7-(dl-α-amino-4-hidroxifenilacetamido)desacetoxicefa-
- losporánico
- Acido 7-(dl-α-hidroxi-3-hidroxifenilacetamido)desacetoxice-
- falosporánico
- 30 Acido 7-(D-α-hidroxi-4-hidroxifenilacetamido)desacetoxicefa-

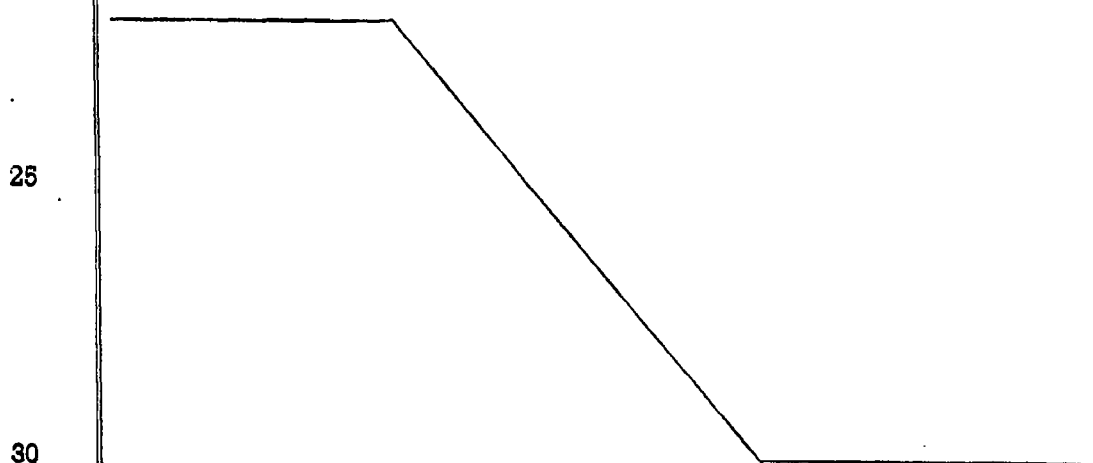
406587



- 1 losporánico
- Acido 7-(D- α -hidroxi-4-hidroxifenilacetamido)cefalosporánico
- Acido 7-fenilacetamidocefalosporánico
- Acido 7-fenoxiacetamidocefalosporánico
- 5 Acido 7-(D- α -aminofenilacetamido)cefalosporánico
- Acido 7-(d- α -amino-3-hidroxifenilacetamido)cefalosporánico
- Acido 7-(D- α -amino-4-hidroxifenilacetamido)cefalosporánico
- Acido 7-(2-tienilacetamido)cefalosporánico
- Acido 7-(3-hidroxifenilacetamido)cefalosporánico
- 10 Acido 7-(dl- α -hidroxifenilacetamido)cefalosporánico
- Acido 7-(D- α -hidroxi-3-hidroxi-fenilacetamido)cefalosporánico
- co
- Acido 7-(dl- α -hidroxi-4-hidroxifenilacetamido)cefalosporánico
- co.

15 De todo lo anterior se deduce y es evidente que los rendimientos en antibióticos activos de cefalosporinas pueden incrementarse sustancialmente, llevando a cabo la acilación del núcleo de cefalosporina a temperaturas por debajo de -15°C .

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



406587



REIVINDICACIONES

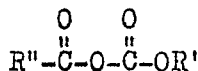
1

1. Mejoras en el procedimiento de acilación del p-nitrobencil éster del ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA) o 7-aminodesacetoxicefalosporánico (7-ADCA) con un anhídrido mixto, mejoras que consiste en realizar la reacción de acilación a temperatura entre aproximadamente por debajo de -15°C y aproximadamente -50°C, eliminando después opcionalmente el grupo éster protector del grupo carboxilo.

5

10

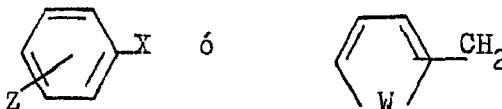
2. Mejoras según la reivindicación 1, en las que el anhídrido mixto es un compuesto de fórmula:



donde R' es un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

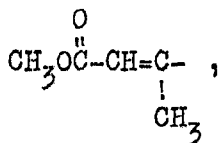
R'' es un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

15

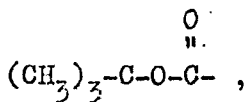


en donde W es azufre u oxígeno; Z es hidrógeno, alquilo inferior, trifluormetilo, alcoxilo inferior, -OY, nitro, -NHR', alquilamino inferior, dialquilamino inferior, cloro, bromo o fluor; X es - (CH₂)_n-, -OCH₂-, NHR''', o OY : n es 0 ó 1; Y es un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo, bencilo sustituido o un grupo alcanilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R''' es

20



25



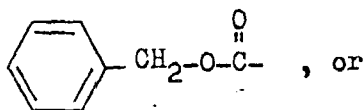
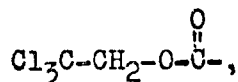
30

406587

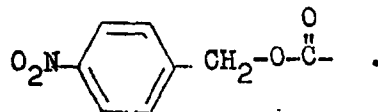


24 MAR. 1975

1



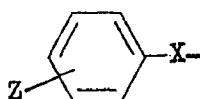
5



10

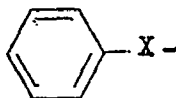
3. Mejoras según la reivindicación 1, o la reivindicación 2, en las que la acilación se lleva a cabo a temperatura de desde aproximadamente -25°C, hasta aproximadamente -45°C.

4. Mejoras según la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en el que R^a es



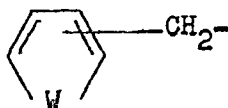
15

5. Mejoras según la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en el que R^b es



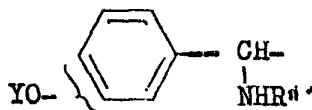
20

6. Mejoras según la reivindicación 2 o de la reivindicación 3, en el que R^c es



25

7. Mejoras según la reivindicación 4, en el que R^d es



30

8. Mejoras según la reivindicación 5, en el que R^e es bencilo.

9. Mejoras según la reivindicación 5, en el que R^f es fenoximetilo.

10. Mejoras según la reivindicación 6, en el que R^g

406587



1

17. Mejoras según la reivindicación 16, en las que dicho acilación se lleva a cabo a temperatura comprendida entre -25°C y -45°C .

5

18. Mejoras según la reivindicación 16, o de la reivindicación 17, en las que el grupo amino-bloqueante es un grupo t-butoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, benziloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, o una enamina obtenida por reacción de dicha fenilglicina con un acetoacetato de alquilo.

10

19. Mejoras según la reivindicación 18, en las que dicho acetoacetato de alquilo es acetoacetato de metilo

15

20. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
MEJORAS EN EL PROCEDIMIENTO DE ACILACION DEL P-NITROBENCIL ESTER DEL ACIDO 7-AMINOCEFALOSPORANICO.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de dieciseis páginas mecanografiadas.

20

Madrid, 11 Septiembre 1972.

BERNARDO UNGRIA

P.P.

A handwritten signature in dark ink, followed by a long diagonal line drawn across the page.

25

A handwritten signature in dark ink, with the number "30" written below it.