

414747

26



F.C. 23 - IV - 75

P.- 54.366

AB/BG S 13

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl. ² : C07D/A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de ALFA FARMACEUTICI S.p.A.

entidad italiana

con domicilio en Via Ragazzi del '99, n.5, 40133, Bologna,
Italia

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ANTIBIOTICOS"

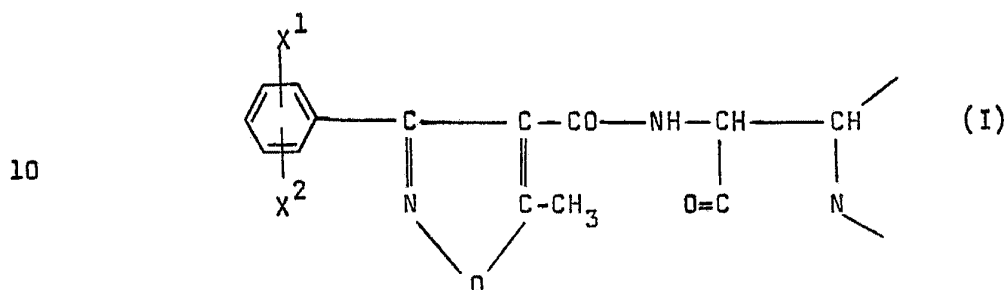
(Clase Internacional C07d)

414747



Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de antibióticos beta-lactámicos.

5 En particular, la invención concierne a la preparación de antibióticos isoxazolil-beta-lactámicos que tienen la fórmula parcial:

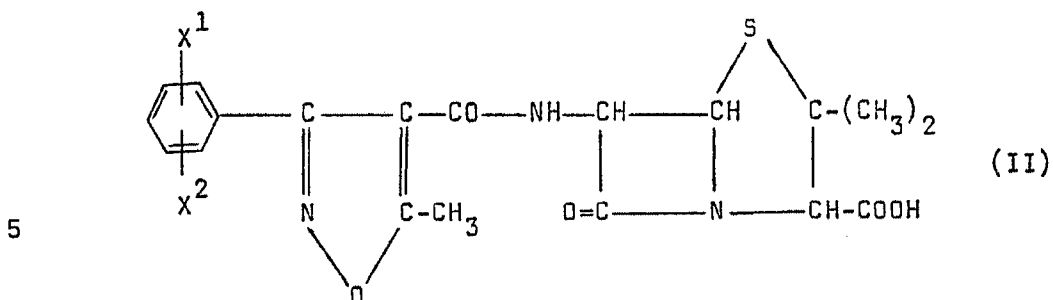


15 donde X¹ y X² pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, por ejemplo, cloro, bromo o flúor.

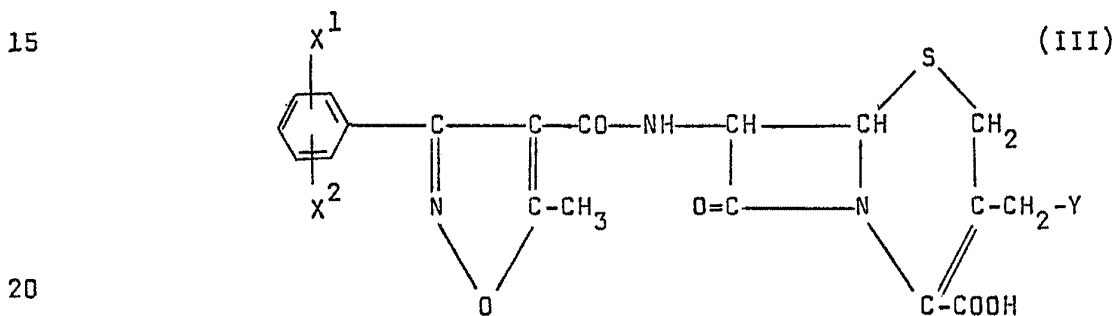
La fórmula parcial (I) incluye isoxazolil penicilinas de fórmula:

20

25



10 y sus sales y ésteres, por ejemplo oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina y flucloxacilina. La fórmula parcial (I) incluye también isoxazolilcefalosporinas de fórmula:



25 (donde X^1 y X^2 tienen los significados ya dados; e Y representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un gru

414747



po aciloxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo amonio cuaternario) y sus sales y ésteres.

Las isoxazolilpenicilinas de fórmula (II) son estables frente a los ácidos y altamente resistentes a penicilinasa (beta-lactamasa), y son por consiguiente útiles en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias resistentes a la penicilina. Hasta ahora, han sido preparadas por la acilación de ácido 6-aminopenicilánico (6-APA) con el correspondiente ácido 4-isoxazólico, por tratamiento del 6-APA con el derivado reactivo del ácido isoxazólico (por ejemplo, un halogenuro de ácido, anhídrido, anhídrido mixto o éster activo del mismo, o haciendo uso de un agente de condensación tal como dicitclohexilcarbodiimida o la N,N' carbonildiimidazol. Los ácidos isoxazol-4-carboxílicos son preparados a su vez por medio de una serie de reacciones de condensación, que hacen al procedimiento global muy largo y caro, con malos rendimientos totales. Por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 2.996.501 describe un procedimiento para la preparación de 5-metil-3-fenil-4-isoxazolilpenicilina (oxacilina) el cual comprende las operaciones de hacer reaccionar una alfa-cloro-benzaldoxima con acetato de etilo para obtener el éster etílico del ácido 5-metil-3-fenil-4-isoxazolacarboxílico, hidrolizar el éster para formar el ácido libre, convertir el ácido li

414747

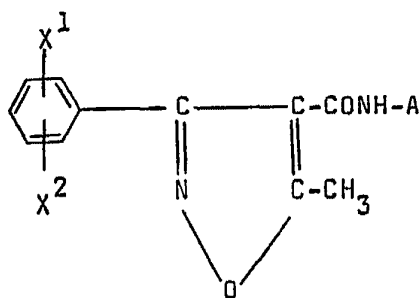


1378

bre en su cloruro y acilar el ácido 6-aminopenicilánico.

La presente invención proporciona un nuevo procedimiento para la preparación de antibióticos isoxazolil-beta-lactámicos, incluyendo las isoxazolilcefalosporinas de fórmula (III), el cual es mucho más simple que el procedimiento de la técnica anterior acabado de describir, y el cual es capaz de dar rendimientos muy altos o casi cuantitativos del producto deseado.

De acuerdo con la presente invención, los antibióticos isoxazolílicos de fórmula:



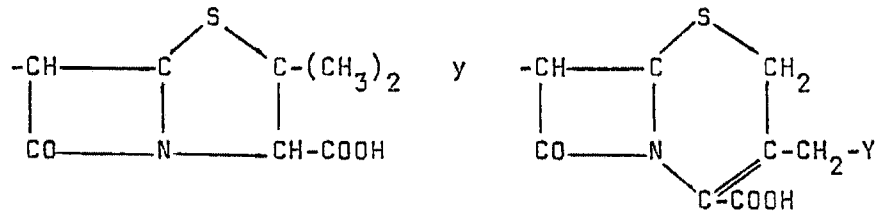
donde cada X^1 y X^2 es un miembro del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo y flúor, y A representa un grupo seleccionado de:

414747

26



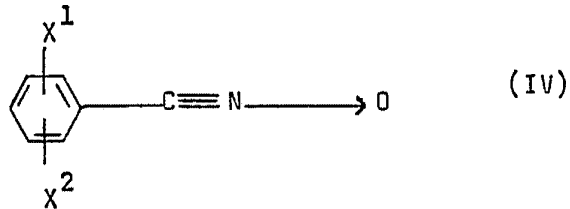
5



10

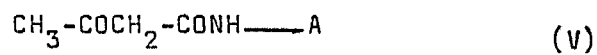
donde Y representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo aciloxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo de amonio cuaternario, sus ésteres y sales, se preparan por reacción de un nitrilóxido de fórmula:

15



20

con un derivado acetoacetamídico de fórmula:



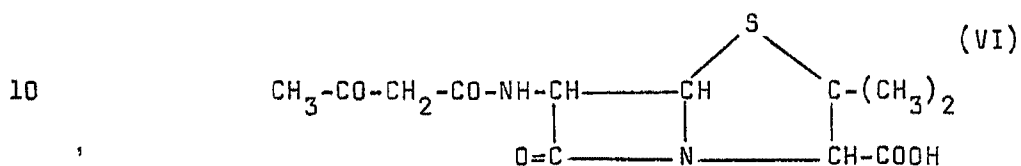
25

414747

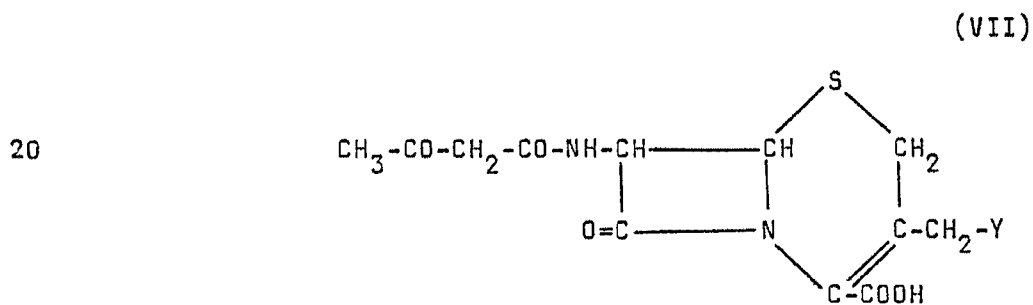


donde X^1 , X^2 y A tienen los significados arriba indicados.

5 Con el fin de preparar las isoxazolilpenicilinas (II) y las isoxazolilcefalosporinas (III), el nitrilóxido (IV) es hecho reaccionar, respectivamente, con ácido 6-acetoacetamido-penicilánico:



15 o una sal o éster del mismo, o con un ácido 7-acetoacetamidocefalosporánico de fórmula:



25 o una sal o éster del mismo.

414747



En el procedimiento de la invención, la reacción entre el nitrilóxido el derivado acetoacetamídico se lleva a cabo convenientemente en un disolvente orgánico polar, por ejemplo metanol, etanol, acetona, dimetilformamida, dimetilacetamida, isopropanol, etilén-
5 glicol, propilénglicol, y mezclas de los mismos con agua. La reacción debe llevarse a cabo a un pH por encima de 7,0, convenientemente a un pH de 7 a 12, y preferiblemente a un pH de 8 a 11.

10 La temperatura de reacción puede ser adecuada desde -10° a $+50^{\circ}$ C, preferiblemente de 0° a $+30^{\circ}$ C. Las cantidades relativas de nitrilóxido y del derivado acetoacetamídico usado en el procedimiento no son críticas y pueden ser variadas ampliamente, pero para obtener los mejores resultados se prefiere usar cantidades
15 sustancialmente equimolares de estos compuestos. La reacción se desarrolla bastante rápidamente, y se completa generalmente en el espacio de una hora. Al completarse la reacción, el producto deseado de fórmula (I) puede ser recuperado de la mezcla de reacción por medios convencio-
20 nales: por ejemplo, la mezcla de reacción es extraída con un disolvente orgánico inmiscible en agua a un pH ácido, y el producto es precipitado del extracto por adición de una solución de 2-etilhexanoato de sodio.

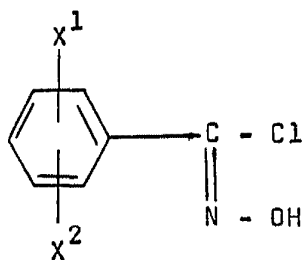
25 Los nitrilóxidos de fórmula (IV) se cono-

414747



cen como una clase de compuestos y se pueden preparar por tratamiento de la correspondiente alfa-clorobenzaldoxima de fórmula:

5



(VIII)

10

15

20

25

con una base, por ejemplo tal como se describe en Gazzetta Chimica Italiana, 76, (1946), 148. Es una ventaja del procedimiento de la invención para la preparación de los antibióticos de fórmula (I), el hecho de que los materiales de partida de nitrilóxido (IV) se pueden preparar in situ, disolviendo la correspondiente alfa-cloro-benzaldoxima (VIII) en un disolvente de reacción tal como ya se ha descrito, y añadiendo el derivado acetoacetámico (V) y un agente fijador de ácidos, es decir una base capaz de neutralizar el halogenuro de hidrógeno liberado en la reacción. Bases apropiadas incluyen hidróxidos de metales alcalinos y alcalino-térreos, alcóxidos carbonatos y bicarbonatos de sodio o potasio.

414747



5 Los derivados acetoacetamídicos (V) se conocen también como una clase de compuestos. Por ejemplo, el ácido 6-acetoacetamidopenicilánico (VI) es un compuesto conocido. Los derivados acetoacetamídicos (V) se pueden preparar por reacción del correspondiente derivado amínico de fórmula:



10

con dicetena, en solución acuosa o acuoso-acetónica, a un pH desde neutro a alcalino, a saber a un pH de 7 a 8,5. Así, el ácido 6-acetoacetamidopenicilánico (VI) se puede preparar por reacción de ácido 6-aminopenicilánico con dicetena, tal como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 3.290.290 y en la Patente Británica No. 1.034.874, y los ácidos 7-acetoacetamidocefalosporánicos (VII) se pueden preparar por reacción del correspondiente ácido 7-aminocefalosporánico de fórmula:

20

25

414747



5 Se disolvieron 20,8 g (0,1 moles) de
alfa-cloro-2-cloro-6-fluoro-benzaldoxima en 50 ml de me-
tanol a una temperatura de 0°C. Se añadió una solución
molar de hidróxido de sodio, con agitación, hasta que el
pH permaneció constante en 9,5. El precipitado blanco ob-
tenido se filtró, se lavó con agua fría, y se secó bajo
presión reducida, para dar 15,4 g del producto deseado
(90 % de rendimiento) con un punto de fusión de 37°C. El
10 producto se sometió a cromatografía en capa delgada (gel
de sílice G F 254; disolvente 65:5:20:10 acetato de isoa-
milo: ácido fórmico: etanol: agua), lo cual mostró que
era un compuesto puro, Rf=0,97.

15 (b) sal sódica de ácido 6-acetoacetami-
dopenicilánico

20 Se siguió sustancialmente el procedimien-
to descrito en el Ejemplo 1 de la Patente de los Estados
Unidos 3.290.290.

25 Se preparó una suspensión de 30 g de áci-
do 6-aminopenicilánico en 600 ml de agua. Se añadió una
solución al 10 % de hidróxido de sodio, con agitación y
enfriamiento, de manera que se mantuviese el pH constan-
te en 7,5. A la solución así obtenida se añadió gradual-

414747



5 mente una solución de 13,5 g de dicetena recientemente destilada en 150 ml de acetona, mientras se mantenía la temperatura en aproximadamente 25^oC. Después de añadir la solución de dicetena, la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se extrajo con 200 ml de éter dietílico. La fase acuosa se liofilizó, dando 41 g del producto deseado con una pureza suficientemente alta para usarse en la preparación de isoxazolilpenicilinas.

10

(c) 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metil-4-
-isoxazolilpenicilina sódica (fluclo-
xacilina)

15

20 Se disolvieron 7,5 g de sal sódica de ácido 6-acetoacetamidopenicilánico en 100 ml de metanol. Se añadió una solución de 3,9 g de 2-cloro-6-fluorobenzonitrilóxido en 100 ml de metanol, y la mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 1 hora. El metanol se avaporó luego bajo presión reducida, dejando un residuo oleoso. Este residuo se disolvió en 50 ml de agua, y la solución se extrajo con 20 ml de metilisobutil-cetona (MIBC). La fase acuosa se enfrió a 5^oC, y se acidificó a pH 2 en presencia de 30 ml de MIBC. La fase orgánica se

25

414747



5 separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se trató con 35 ml de una solución molar de 2-etil-hexanoato de sodio en MIBC. Se añadieron 100 ml de éter dietílico; y se filtró el precipitado blanco que se había formado, se lavó con éter, y se secó bajo presión reducida.

10 Se obtuvieron así 9,9 g de flucloxacilina (89 % de rendimiento), que tenía una concentración espectrofotométrica de 96 % ($E_{1\%}^{1\text{cm}} = 28,2$ a 273 nm) y una concentración microbiológica de 95 % (Staphylococcus aureus ATCC 209), medido con relación a una muestra auténtica del antibiótico.

15 Ejemplo 2

3-(2,6-diclorofenil)-5-metil-4-isoxazolilpenicilina sódica (dicloxacilina)

20 Se disolvieron 7,5 g de sal sódica de ácido 6-acetoacetamidopenicilánico en 100 ml de metanol, y se añadió una solución de 4,13 g de 2,6-diclorobencilnitrilóxido en 80 ml de metanol. La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 1 hora, y la mayor parte del metanol se separó luego por destilación a presión

25

414747



reducida. El residuo se trató con éter dietílico, para precipitar la dicloxacilina. El precipitado se filtró, se lavó con éter y se secó bajo presión reducida.

5

Se obtuvieron así 10,3 g de un producto que se identificó cromatográficamente con una muestra auténtica de dicloxacilina, y tenía una concentración microbiológica de 93 % medido con relación a la muestra patrón.

10

Ejemplo 3

(a) 2-clorobenzonitrilóxido

15

20

Se disolvieron 5 g (0,025 moles) de alfa-cloro-2-clorobenzaldoxima en 15 ml de etanol, y 30 ml de una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio. El precipitado blanco formado se filtró, se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida, dando 3,4 g del producto deseado que tenía un punto de fusión de 28°C y suficientemente puro para usarse en la preparación de la cloxacilina.

25

5.7.73

414747



(b) 3-(2-clorofenil)-5-metil-4-isoxazolilpenicilina sódica (cloxacilina)

5 Se repitió el método del Ejemplo 2, pero habiendo sido el 2,6-diclorobencílnitrilóxido reemplazado por una cantidad equivalente de 2-clorobenzonitrilóxido, dando 9,1 g de cloxacilina.

10 Ejemplo 4

3-fenil-5-metil-4-isoxazolilpenicilina
(oxacilina)

15

20 Se disolvieron 2,16 g de ácido 6-aminopenicilánico en 20 ml de agua a 0°C, con la adición de una solución al 10 % de hidróxido de sodio para dar un pH de 8,0. Se añadió gradualmente a la temperatura ambiente una solución de 0,88 g de dicetena recientemente destilada en 5 ml de acetona. Después de dejarse reaccionar durante 1 hora, la solución amarilla resultante se extrajo con 30 ml de MIBC.

25

La fase acuosa se separó, y se le añadió



una solución de 1,60 g de alfa-clorobenzaldoxima en 100 ml de metanol. Se añadieron luego gota a gota 10 ml de solución etanólica 1 N de hidróxido de sodio, y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora.

5 El metanol fue separado por evaporación a presión reducida. La cromatografía de la fase acuosa resultante mostró que ésta contenía oxacilina, y el producto deseado se podía recuperar por extracción a un pH 2 con MIBC, seguido por precipitación con 2-etilhexanoato de sodio.

10

Ejemplo 5

Se agitan a la temperatura ambiente 2,8 g de $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$ (0,01M) y 8 ml de agua. La suspensión se enfría a aproximadamente 5°C y se añaden 2,08 g (0,01M) de 2-cloro-6-fluoro-bencilclorooxima en 3 ml de acetona. La mezcla se agita durante 3 minutos, después se añaden gradualmente 3,38 g (0,01M) de sal potásica de ácido 6-ace

15 toacetamido-penicilánico disueltos en 4 ml de agua y 10 ml de acetona. La mezcla se hace reaccionar durante 15 minutos con agitación, luego se filtra y el sólido se lava con 5 ml de una mezcla de partes iguales de agua y acetona.

20

La solución y los líquidos de lavado se

414747

20



5 combinan y se lavan con 50 ml de éter y a la capa acuosa se añaden 50 ml de MIBC y el pH se lleva a 2 con H_3PO_4 al 85 %. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se le añaden 5 ml de una solución 2 M de 2-etil-hexanoato de sodio en MIBC. La mezcla se concentra en vacío y se añaden 100 ml de éter al residuo oleoso. Después de agitarse durante 10 minutos, el sólido se filtra y se lava con éter.

10 Se obtienen 4,4 g de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metil-4-isoxazolil-penicilina sódica. H_2O que tiene una concentración microbiológica de 98 %. Rendimiento 89 %.

Los espectros de U V, I R y R. M N están de acuerdo con los de la flucloxacilina.

15

Ejemplo 6

20 Se disuelven 8,64g (0,04M) de ácido 6-aminopenicilánico (6-APA) en 30 ml de agua y 40 ml de acetona a 5°C con solución de NaOH al 30 % hasta que se alcance un valor de pH de 7,5. Se añaden a la solución 3,3 ml de dicetena en 30 ml de acetona en 20 minutos, mientras se mantiene el pH en 7,5 con una solución de NaOH. La mezcla se agita durante 1 hora, después se la

25

414747



va con 100 ml de éter y nuevamente con 50 ml de éter.

Se disuelven 11g de $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$ en 32 ml de agua, la solución se enfría a 5°C y se añaden 8,3 g de 2-cloro-6-fluoro-bencil-cloro-oxima en 12 ml de acetona.

5

Después de 3 minutos de intensa agitación, se añade lentamente la solución de ácido 6-aceto-acetamidopenicilánico obtenida anteriormente y diluída con 100 ml de acetona.

10

Después de 15 minutos el sólido se filtra y se lava con una mezcla de agua-acetona (1:1). La solución y los líquidos de lavado combinados se lavan con éter.

15

A la capa acuosa separada se añaden 100 ml de MIBC y su pH se lleva a 2 con H_3PO_4 al 85 %.

20

La capa orgánica se separa al tiempo que la capa acuosa se lava con 30 ml de MIBC. La capa orgánica y los líquidos de lavado combinados se lavan con agua y se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se les añaden 20 ml de una solución 2 M de 2-etil-hexanoato de sodio en MIBC. La mezcla se concentra en vacío y se añaden 200 ml de éter al residuo oleoso. Después de agitar durante 10 minutos el sólido se filtra y se lava con éter.

25

Se obtienen 15 g de 3-(2-cloro-6-fluoro-

414747



fenil)-5-metil-4-isoxazolil-penicilina sódica. H₂O que
tiene una concentración microbiológica de 94 %.
Rendimiento 76 %.

5 Ejemplo 7

10 Se repitió el Ejemplo anterior en las
mismas condiciones excepto que se usaron 4 ml de dice-
tena.

Se obtuvieron 17 g de 3-(2-cloro-6-fluo-
rofenil)-5-metil-4-isoxazolil-penicilina sódica. H₂O
que tiene una concentración microbiológica de 95 %.
Rendimiento 86 %.

15 Ejemplo 8

20 Se repitió el Ejemplo 5 en las mismas con-
diciones excepto que se usaron 2,24 g (0,01M) de 2,6-di-
clorobencil-cloro-oxima. Se obtienen 4,4 g de 3-(2,6-di-
clorofenil)-5-metil-4-isoxazolilpenicilina sódica. H₂O.
La concentración microbiológica es de 96 %.
Rendimiento 86 %.

25 Los espectros de U V y I R están de acuer



do con los de la dicloxacilina.

Ejemplo 9

5

Sal potásica de ácido 7-acetoacetamido-
-3-desacetoxicefalosporánico

10

Se añadieron 2,14 g (0,01 moles) de ácido 3-desacetoxicefalosporánico disueltos en 40 ml de agua y 40 ml de acetona a 5°C y el pH fue llevado a 7,5 con NaOH acuoso en 20 minutos estando 1 ml de dicetena disuelto en 10 ml de acetona.

15

Después de dejarse reaccionar durante 1 hora a un pH 7,0-7,5 la solución se extrae con 100 ml de éter. Se añaden a la fase acuosa 50 ml de MIBC y se lleva el pH a 2 con H₃PO₄ al 85 %. La fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca y se le añaden 5 ml de una solución 2 M de 2-etil-hexanoato de potasio en n.butanol.

20

Después de agitar durante unos pocos minutos se obtiene un precipitado. Se recuperan 600 mg de sal potásica de ácido 7-acetoacetamido-3-desacetoxicefalosporánico.

25

414747



Ejemplo 10

5 Sal sódica de ácido 7-(3-(2-cloro-6-fluoro)-5-metil-4-isoxazolilamido)-3-desacetoxicefalosporánico.

10 Se disuelven 2,14 g (0,01 moles) de ácido 7-acetoacetamido-3-desacetoxicefalosporánico en 10 ml de agua y 20 ml de acetona a 5°C y el pH se lleva a 7,5 con NaOH acuoso.

Se añade una solución de 1 ml de dicetona en 10 ml de acetona en el espacio de 20 minutos. Después de hacerse reaccionar durante 1 hora a pH 7,0-7,5, la solución se extrae como 100 ml de éter.

15 Se disuelven 2,8 g de $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$ (0,01 moles) en 8 ml de agua; a la solución enfriada a 5°C. se añaden 2,08 g (0,01 moles) de 2-cloro-6-fluoro-bencil-cloro-oxima disueltos en 3 ml de acetona. Después de 3 minutos de reacción con agitación la fase acuosa obtenida arriba se añade gradualmente a esta solución. Después de 20 minutos de agitación la solución se filtra y el filtrado se lava con éter. A la fase acuosa se añaden 50 ml de MIBC y el pH se lleva a 2 con H_3PO_4 al 85 %.

25 Se separa la fase orgánica, se lava con

414747



5 agua, se seca y se le añaden 5 ml de una solución 2 M de 2-etil-hexanoato de sodio en MIBC. La solución orgánica se concentra en vacío a 30^o C y el aceite residual se trata con 100 ml de éter. Se obtienen 3,8 g de sal sódica de ácido 7-(3-(2-cloro-6-fluoro)-5-metil-4-iso-

10 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la Gran Bretaña, el 15 de Mayo de 1972, bajo el Nº 22750/72 se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

REIVINDICACIONES

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

25

1ª.- Un procedimiento para la prepara-

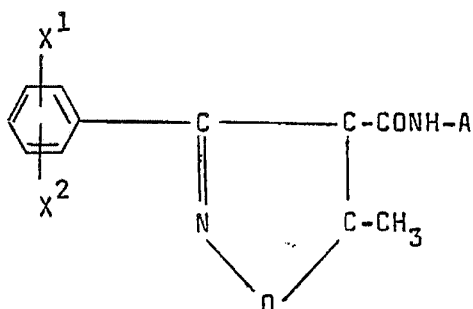
MG
5.7.73

414747



ción de compuestos de fórmula

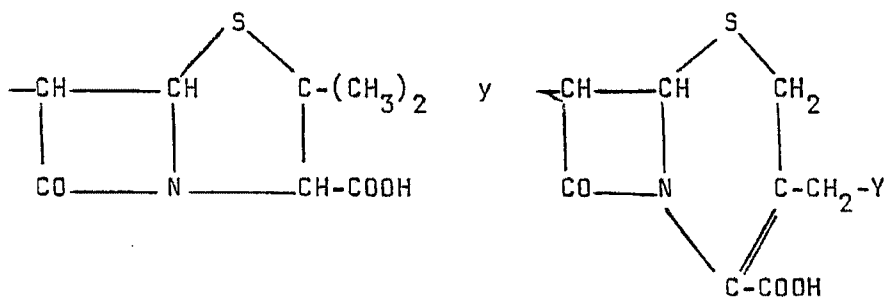
5



10

donde cada X^1 y X^2 es un miembro del grupo que consiste de hidrógeno, cloro, bromo y flúor, y A representa un grupo seleccionado de:

15



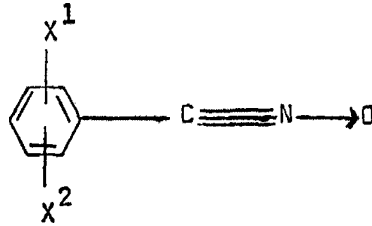
20

25

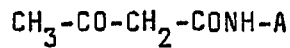
ME



donde Y representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un grupo aciloxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo amonio cuaternario, sus ésteres y sales, que comprende hacer reaccionar un nitrilóxido de fórmula:



con un derivado acetoacetamídico de fórmula:



donde X^1 , X^2 , y A tienen los significados arriba indicados.

20

2a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1a en que la reacción entre el nitrilóxido y el derivado acetoacetamídico se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico polar o de una mezcla de éste con agua, a un pH por encima de 7, a una temperatura desde -10 a $+50^\circ\text{C}$.

25

3a.- Un procedimiento de acuerdo con la

ME
5.7.73

414747



reivindicación 2ª en que la reacción entre el nitrilóxido y el derivado acetoacetamídico se lleva a cabo a un pH de 8 a 11 y a una temperatura de 0 a 30°C.

5 4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3ª en que la reacción se lleva a cabo con cantidades sustancialmente equimolares del nitrilóxido y del derivado acetoacetamídico.

10 5ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2ª en que el nitrilóxido se prepara in situ tratando la correspondiente alfa-cloro-benzaldeoxima con un agente fijador de ácidos en presencia del derivado acetoacetamídico y del disolvente.

15 6ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2ª en que como material de partida de derivado acetoacetamídico se usa la mezcla de reacción obtenida en la acilación del correspondiente derivado amínico con dicetena sin aislar primero el derivado acetoacetamídico.

20 7ª.- Procedimiento para la preparación de antibióticos.

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

Esta Memoria consta de veintisiete ho-

25

MGE

5.7.73

414747

23



jas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 5.7.73
P.A.

5

Alberto Cortés
Escritor

10

15

20

25

5.7.73

EAS.-

mfe