

Int. Cl.: C07D/A61K



423460

MEMORIA DESCRIPTIVA

Correspondiente a una PATENTE DE INVENCION por veinte años.

A favor de

JUSTE, S.A. QUIMICO-FARMACEUTICA, de nacionalidad española.

Residente en MADRID.-Francisco Navacerrada, 62

p o r :

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL ACIDO 7-AMINODESACETOXI-
CEFALOSPORANICO".



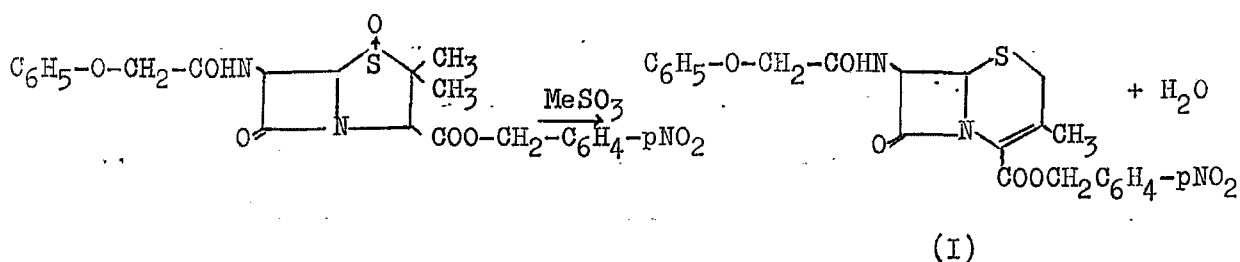
Esta invención, tal como se dice en su enunciado, tiene por objeto el describir un procedimiento para la obtención del ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico (7-ADCA) por un método de síntesis a partir de una penicilina.

- 5.- Este ácido tiene actualmente gran interés, ya que a partir de él se han obtenido desacetoxicefalosporinas, actualmente utilizadas en terapéutica, cuyo ejemplo más típico es la cefalexina. Es, por tanto, una materia prima muy interesante para obtener nuevos antibióticos.
- 10.- El 7-ADCA se obtuvo inicialmente a partir del ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA), cuya preparación es posible a partir de cefalosporina C, antibiótico aislado de los caldos de fermentación producidos por razas de *Cephalosporium*. La cepa inicial fué aislada por Brotzu en 1.945. Esta obtención es complicada y
- 15.- existen muchos métodos para su preparación, que consisten en eliminar la cadena lateral que consta del grupo adipanil, quedando el 7-ACA libre. Una hidrogenación posterior de este ácido da como resultado la obtención del 7-ADCA.
- 20.- Posteriores investigaciones en este campo, han permitido transformar la estructura de las penicilinas (que son fáciles de obtener industrialmente), en la estructura de las desacetoxicefalosporinas.
- 25.- El procedimiento más utilizado consistente en calentar esteres de penicilina 1- β -óxidos en un disolvente en presencia de un ácido que hace de catalizador. Se han empleado ácidos de Lewis, ácido p-toluensulfónico, derivado del ácido fosfórico, etc. Estos métodos exigen operaciones complicadas, la separación es difícil y en algunos casos se utilizan columnas de cromatografía, y además, se producen muchos subproductos y los rendimientos son bajos. En el procedimiento que vamos a exponer a
- 30.-

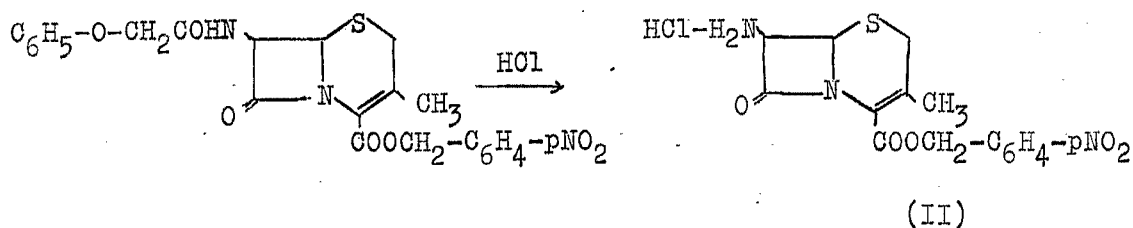


continuación, hacemos el cambio de estructura por la acción catalítica del ácido metanensulfónico y eliminación azeotrópica del agua que se forma; seguidamente se elimina la cadena lateral y finalmente se deja libre el ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico, según el esquema reaccionante siguiente:

35.- 1º.- Se hace reaccionar el éster p-nitrobencílico de fenoximetilpenicilina-1-β-óxido con ácido metanensulfónico en una mezola de dimetilacetamida y benceno, obteniéndose el éster p-nitrobencílico de 7-fenoxiacetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato (I).



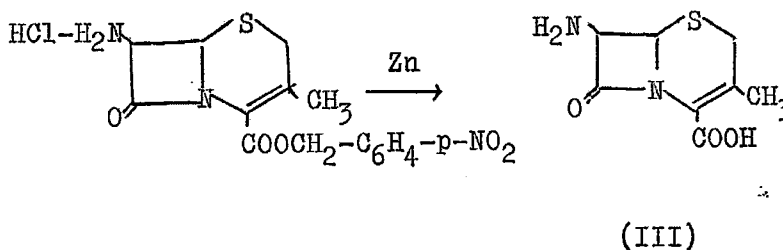
2º.- El producto anterior se le somete a una hidrólisis ácida, con lo que se consigue la rotura de la cadena lateral, obteniéndose el éster p-nitrobencílico del 7-amino-3-metil-3-cephem-4-carboxilato (II).



45.- 3º.- Se realiza la hidrólisis del éster p-nitrobencílico.



con zinc en medio acético, obteniéndose el ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico (7-ADCA) (III), objeto de esta patente.



A continuación queda expuesto, a título de ejemplo, un modo operativo realizado con arreglo a esta patente; es el siguiente:

50.-

EJEMPLO

En un aparato provisto de agitador, medio calefactor y refrigerante de reflujo con dispositivo Dean Stark, se calienta a 90-100° 280 g. de éster p-nitrobenzílico de penicilina-1-β-óxido, 1.500 ml. dimetilacetamida, 2.000 ml. de benceno y 3 ml. de ácido metanensulfónico anhidro, durante 12-14 horas. Se eliminan los disolventes por destilación a vacío y el residuo se trata con 500 ml. de metanol. Se filtra y se deja secar al aire, obteniéndose 205 g. del éster p-nitrobenzílico del 7-fenoxiacetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato (I) (75% rendimiento) C₂₃H₂₁O₇N₃S. P.F. 191-193°. Espectros I.R. y NMR correctos.

55.-

60.-

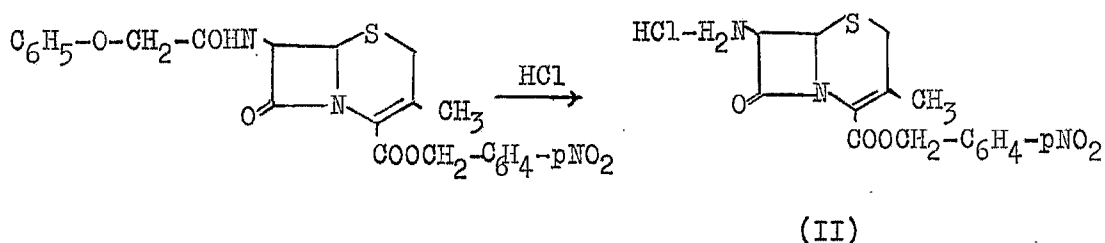
En un aparato provisto de agitador, medio calefactor y refrigerante de reflujo, se calienta a reflujo durante 5 horas 60 g. de (I) con 30 ml. de ácido clorhídrico conc., 1'4 l. de metanol y 700 ml. de tetrahidrofurano. La mezcla se hace homogénea en el transcurso de la reacción. Se enfría a 0° y se filtra, obteniéndose 20 g. de (I) que no han reaccionado. El líquido se concentra a 200 ml. y se deja cristalizar en refrigerador. La masa de cristales se filtra y se seca a vacío, obteniéndose 22'4

65.-



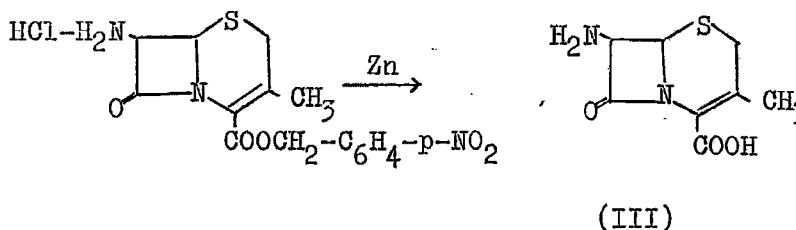
DESACETOXICEFALOSPORANICO" caracterizado porque el producto resultante de la reacción comprendida en la reivindicación anterior, se le somete a una hidrólisis ácida, con lo que se consigue la rotura de la cadena lateral, obteniéndose el éster p-nitrobenzílico del 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato, según

95.- figura en el esquema que se representa a continuación:



3ª).- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL ACIDO 7-AMINO DESACETOXICEFALOSPORANICO" según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se efectúa la hidrólisis del éster p-nitrobenzílico con zinc en medio acético, obteniéndose el ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico (7-ADCA).

100.-



4ª).- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL ACIDO 7-AMINO DESACETOXICEFALOSPORANICO".

La presente memoria descriptiva consta de seis hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara, componiendo un total de ciento seis líneas, incluidas las presentes.

Madrid, 21 de Febrero de 1.974.-

JOSE M. TORO
p. p.

Fdo. Andrés Borges