

438,780

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07D // A61K

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

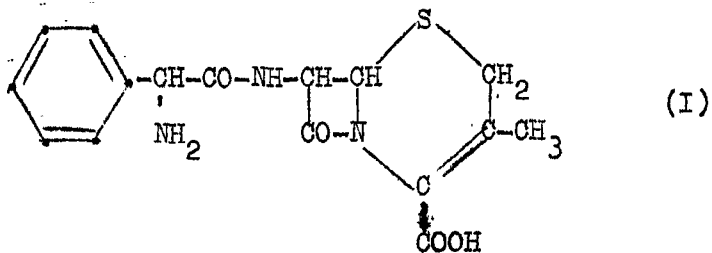
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE ACIDO 7-[D-(ALFA-AMINO)-FENILACETAMIDO]-3-DESACETOXI-CEFALOSPORANICO", a favor de la firma italiana PROTER, S.p.A., residente en 38, Via Lambro, OPERA (Milan) Italia.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento para la producción de ácido 7-[D-(alfa-amino)-fenilacetamido]-3-desacetoxi-cefalosporánico que tiene la siguiente fórmula (I):

5.



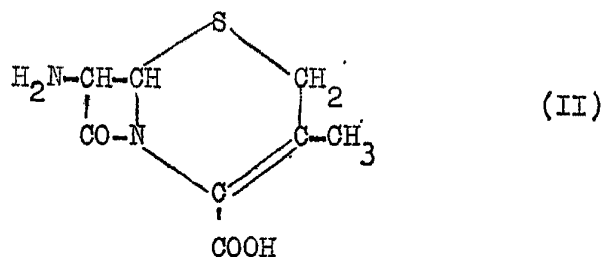
10.

que es un antibiótico conocido en el campo de la técnica como Cefalexina.

Este antibiótico se utiliza con éxito como un agente bactericida por su amplio espectro y por el hecho de que se absorbe bien por vía oral.

Entre los procedimientos actualmente utilizados para producir el antibiótico (I) antes citado a escala industrial, en donde el material de partida utilizado es el ácido 7-amino-3-metil-delta<sup>3</sup>-cefem-carboxílico de la fórmula (II):

10.

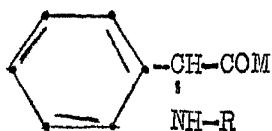


15.

se exponen esquemáticamente los más ampliamente utilizados:

a) Condensación de p-nitrobenziléster del ácido (II) con anhídrido mixto de la fórmula (III):

20.



en donde  $M = -O-COOCH_3$  y  $R = -C-CH-COOCH_3$   
 $CH_3$

25.

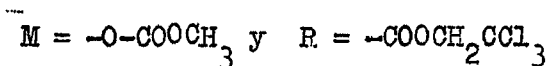
y sucesiva hidrogenólisis utilizando zinc y ácido acético.

La desventaja de este procedimiento es un bajo rendimiento (<80%) del producto final (I) debido, funda-

mentalmente a la fase antes citada de hidrogenólisis.

Para superar esta desventaja se ha previsto llevar a cabo una hidrogenación catalítica del producto de condensación. Sin embargo, el elevado costo de los catalizadores, constituidos generalmente por Pt o Pd, hacen que el procedimiento sea muy gravoso.

b) Condensación del tricloroetiléster del ácido (II) con anhídrido mixto de la fórmula (III) en donde:



10.

y sucesiva separación de los grupos de bloqueo con zinc y ácido fórmico.

Este procedimiento ofrece un bajo rendimiento (<80%) y el producto final (I) está contaminado con azufre coloidal y zinc.

15.

c) Sililación de ácido (II) con clorosilano y subsiguiente condensación del producto sililado con clorhidrato de D-fenilglicincloruro en presencia de aminas aromáticas terciarias, por ejemplo N,N-dimetilanilina.

20.

Este procedimiento requiere soluciones muy diluidas y el producto final (I) puede contaminarse fácilmente con aminas aromáticas que son, por lo general, tóxicas aún en pequeños vestigios.

25.

d) Sililación del ácido (II) con hexametildisilazano, condensación del producto sililado con clorhidrato de D-fenilglicincloruro en presencia de epóxidos.

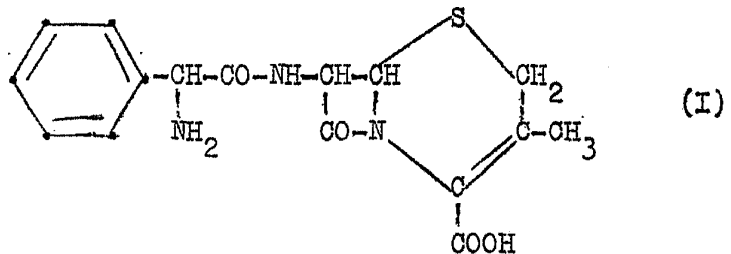
Con este procedimiento se obtiene un producto final (I) muy bruto y la purificación subsiguiente lleva aparejado una disminución sustancial del rendimiento

( << 80%).

5. Este invento se refiere a un procedimiento apto para la producción a escala industrial de un antibiótico de la fórmula (I) con una calidad muy pura y un rendimiento mejorado, superando las desventajas de los procedimientos conocidos.

Según este invento se proporciona un procedimiento para la producción de ácido 7-[D-(alfa-amino)-fenilacetamido]-3-desacetoxi-cefalosporánico (I)

10.

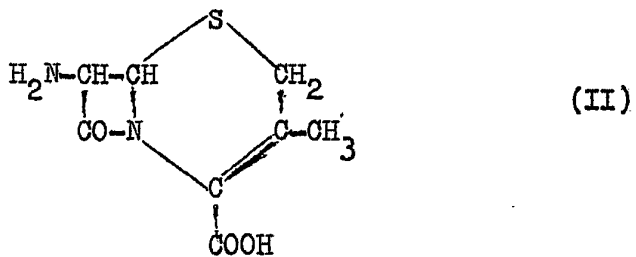


15.

que incluye las etapas siguientes:

- sililación en acetonitrilo de ácido 7-amino-3-metil-delta<sup>3</sup>-cefem-4-carboxílico de la fórmula (II):

20.



25.

con un agente sililante elegido del grupo que incluye hexaalquildisilazano y N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup>-bis-(trialquilsilil)-urea en donde los grupos alquílicos contienen de 1 a 6 átomos de carbono,

- adición de clorhidrato de D-fenilglicinoloruro en presencia de urea para obtener una solución de acetonitrilo de un producto de condensación de dicho ácido (II) sililado con el clorhidrato de D-fenilglicinoloruro,
- 5. - hidrólisis del producto de condensación así obtenido mediante la adición de agua a dicha solución de acetonitrilo, para obtener el derivado de ácido desacetoxi-cefalosporánico (I) disuelto en la solución antes citada,
- 10. - precipitación de dicho derivado de ácido desacetoxi-cefalosporánico (I) a su pH isoelectrico,
  - separación de dicho derivado de ácido desacetoxi-cefalosporánico (I) precipitado,
  - restructuración del ácido desacetoxi-cefalosporánico separado (I) citado.
- 15.

- La urea presente en la fase de condensación del ácido (II) con clorhidrato de D-fenilglicinoloruro actúa como un aceptor de ácido clorhídrico. Cuando se utiliza un hexaalquildisilazano como agente sililante de ácido (II)
- 20. es necesario adicionar urea antes de la fase antes citada de condensación. Cuando se utiliza una  $N^1, N^2$ -bis-(tri-alquilsilil)-urea, un agente sililante del ácido (II), ya no se requiere dicha adición de urea debido a que la urea necesaria como aceptor de ácido clorhídrico en la fase
  - 25. de condensación viene ya facilitada por el mismo agente acilante utilizado. Los grupos alquílicos de los agentes sililantes utilizados en el procedimiento de este invento tienen de 1 a 6 átomos de carbono y pueden ser de cadena lineal o ramificada. Los seis grupos alquílicos de cada

agente sililante son, ventajosamente, iguales. Desde el punto de vista de mayor economía en la preparación y/o de mayor disponibilidad se prefiere hexametildisilazano y urea o  $N^1, N^2$ -bis-(trimetilsilil)-urea.

5. Los ejemplos que siguen sirven para ilustrar este invento sin que impliquen limitación del mismo.

EJEMPLO 1.

10. Se somete a reflujo a  $80^{\circ}C$ , durante 45 minutos, una mezcla de 300 g (1,4 moles) de ácido 7-amino-3-metil- $\delta^3$ -cefem-4-carboxílico (II), 338 g (1,66 moles) de  $N^1, N^2$ -bis-(trimetilsilil)-urea en 2500 cc de acetonitrilo bajo atmósfera de nitrógeno. Al término de este periodo se obtiene una solución de acetonitrilo del ácido sililado (II) que contiene la urea procedente del agente sililante antes referido.

15. Se enfría a  $-10^{\circ}C$  la solución de acetonitrilo y luego se adicionan con agitación y durante 5 minutos 330 g (1,6 moles) de clorhidrato de D-fenilglicincloruro. La suspensión así obtenida se agita de nuevo durante una hora a  $0^{\circ}C$ . Durante este período se produce la condensación del ácido sililado (II) con clorhidrato de D-fenilglicincloruro en presencia de urea que se origina del agente sililante antes citado. Al término de esta hora se obtiene una solución límpida que se deja reposar a la temperatura del ambiente durante dos horas.

25. Se enfría de nuevo esta solución a  $0^{\circ}C$  y luego se adicionan, bajo agitación, 2500 cc de agua y 50 g de carbón decolorante. Después de agitar durante 30 minutos la solución se filtra y se lava el residuo con 500 cc de acetonitrilo.

Luego se calienta el filtrado a una temperatura comprendida entre 25-30°C y se mantiene la temperatura a este nivel, se adiciona trietilamina para ajustar el pH del filtrado a 4 que es el punto isoeléctrico del derivado de ácido desacetoxi-cefalosporánico (I).

5. Con este pH y a 0°C se obtiene, después de 3 horas, una precipitación cuantitativa del derivado de ácido desacetoxi-cefalosporánico (I) en forma cristalina. Se filtra el producto y se lava con 1300 cc de una mezcla 3:1 de acetonitrilo/agua y luego con 800 cc de acetonitrilo. A continuación se deja que se seque en el aire este producto cristalino lavado y luego se reestructura sucesivamente. Para esta reestructuración se suspende el producto cristalino seco en 1750 cc de agua precalentada a 70°C, se deja en reposo durante 10 minutos a 65-70°C, luego se enfría a 50°C y se vierte en 800 cc de acetona. A continuación se enfría la suspensión a 0°C, se deja reposar durante 30 minutos a esta temperatura y luego se filtra. Después de dos lavados con 500 cc de acetona acuosa al 80% y un lavado con 1000 cc de acetona, se seca en el aire para obtener 453 g (rendimiento: 88,5%) de un producto blanco cristalino que es un derivado del ácido desacetoxi-cefalosporánico monohidrato (I).

El análisis de este producto es como sigue:

25. - ensayo yodométrico : 99,5% sobre el producto anhidro  
- ensayo microbiológico : 99,5% sobre el producto anhidro  
- amino-titulación : 98,5% sobre el producto anhidro  
- titulación carboxílica : 99,5% sobre el producto anhidro  
- humedad (F.K.) : 4,6%  
-  $[\alpha]_D^{20}$  (c = 0,5 en agua): +151°

- CCD (acetonitrilo/agua = 3:1) : solo 1 mancha
- espectro IR y difracción de rayos X: satisfacen la norma FDA

5. La temperatura de 80°C indicada en la fase sililante del ácido (II) y la de 10°C en la fase de condensación entre el ácido sililado (II) y el cloruro de D-fenilglicinocloruro se han elegido para obtener tiempos de reacción útiles para una producción a escala industrial del antibiótico (I). Además se apreció que podrían haberse modificado los tiempos de reacción satisfactorios cuando las temperaturas antes citadas variaron, respectivamente, entre 20°C y 80°C y entre -30°C y 20°C.

EJEMPLO 2.

15. Se somete a reflujo a 80°C durante 15 minutos y con agitación y bajo atmósfera de nitrógeno una mezcla de 150 g (0,7 moles) de ácido 7-amino-3-metil-delta<sup>3</sup>-cefem-4-carboxílico (II), 160 cc (0,76 moles) de hexametildisilazano y 1400 cc de acetonitrilo. A la solución calentada se adicionan 96 g (1,6 moles) de urea. Luego se enfría la solución a -15°C
20. y a esta temperatura se adicionan durante 5 minutos y bajo agitación, 165 g (0,8 moles) de clorhidrato de D-fenilglicinocloruro. Prosiguiendo la agitación se deja durante 1 hora a -10°/-12°C y a continuación se deja que se eleve la temperatura hasta 18°C durante 1 hora.

25. En el transcurso de estas 2 horas se produce la condensación del ácido (II) con el clorhidrato de D-fenilglicinocloruro en presencia de la urea adicionada que actúa como un aceptor de HCl.

Después de enfriarse a 0°C, para hidrolizar el

producto de condensación sililado, se adicionan a la solución 350 cc de agua y se agita la solución durante 1 hora con 30 g de un carbón decolorante y luego se filtra y lava con 150 cc de una mezcla 4:1 de acetonitrilo/agua.

5. Luego se diluye el filtrado con 250 cc de agua y se ajusta el pH a 3,9 mediante gradual adición de trietilamina a una temperatura de 25-30°C. Con este pH se inicia la precipitación de un producto blanco cristalino (compuesto (I)) y se completa en 30 minutos a 0°C.

10. Se filtra el producto blanco cristalino, se lava primero con 700 cc de una mezcla 3:1 de acetonitrilo y agua y luego con 500 cc de acetonitrilo y a continuación se seca al aire.

15. Luego se reestructura el producto seco blanco como en el ejemplo I para obtener 210 g (rendimiento : 82%) de un producto antibiótico que es el derivado de ácido desacetoxi-  
-cefalosporánico (I).

20. El procedimiento de este invento permite obtener un rendimiento mas satisfactorio desde el punto de vista industrial y el antibiótico así obtenido está exento de aminas terciarias y de otras impurezas que en ocasiones se hallan presentes en los productos obtenidos hasta ahora utilizando el procedimiento de la técnica conocida.

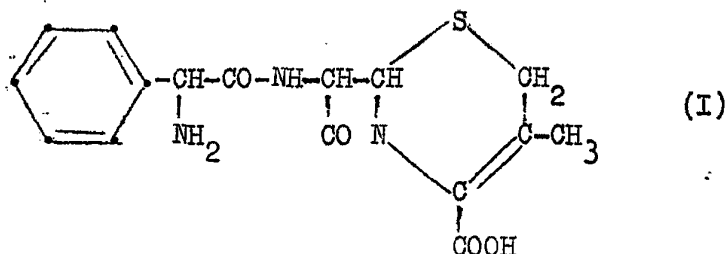
= . =

25. REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente británica nº 23145/75 del 27 de Mayo de 1975.

1.- Un procedimiento para la producción de ácido 7-[D-(alfa-amino)-fenilacetamido]-3-desacetoxi-cefalosporánico, de la fórmula (I)

5.

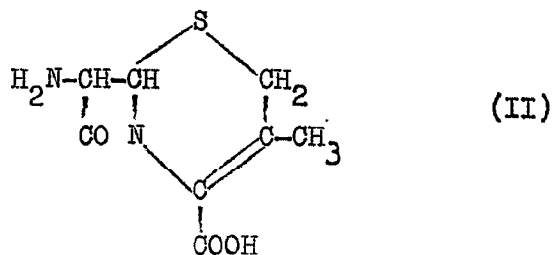


10.

que comprende las etapas siguientes:

- sililación en acetonitrilo de ácido 7-amino-3-metil-delta<sup>3</sup>-cefem-4-carboxílico (II) de la fórmula:

15.



20.

con un agente sililante elegido del grupo constituido por hexaalquildisilazano y N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup>-bis-(trialquilsilil)-urea en donde los grupos alquílicos tienen de 1 a 6 átomos de carbono,

25.

- adición de clorhidrato de D-fenilglicinocloruro en presencia de urea obteniendo una solución de acetonitrilo de un producto de condensación de dicho ácido sililado (II) con clorhidrato de D-fenilglicinocloruro,
- hidrólisis del producto de condensación formado con la adición de agua a la solución de acetonitrilo obteniendo

dicho producto (I) disuelto en dicha solución,  
- precipitación de dicho producto (I) a su punto isoeléctrico,

- separación de dicho producto precipitado (I),

5. - reestructuración del producto separado (I).

2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque los grupos alquílicos del agente sililante son todos iguales.

10. 3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque los grupos alquílicos son todos grupos de metilo.

15. 4.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente sililante es N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup>-bis-(trimetilsilil)-urea y porque la urea que actúa como aceptor de cloruro de hidrógeno procede de dicho agente sililante utilizado.

20. 5.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente sililante es hexametildisilazano y porque durante la condensación se adiciona urea a dicha solución de acetonitrilo.

6.- Un procedimiento para la producción de ácido 7-[D-(alfa-amino)-fenilacetamido]-3-desacetoxi-cefalosporánico.

25. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 11 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 21 JUN. 1975

P.a. JAIME IVERN

p. p.

mpc.

Firmado: JOSE L. MORA