

CONCEDIDA

0075 // A61K

-8 OCT. 1976

PATENTE
DE
INTRODUCCION

758998

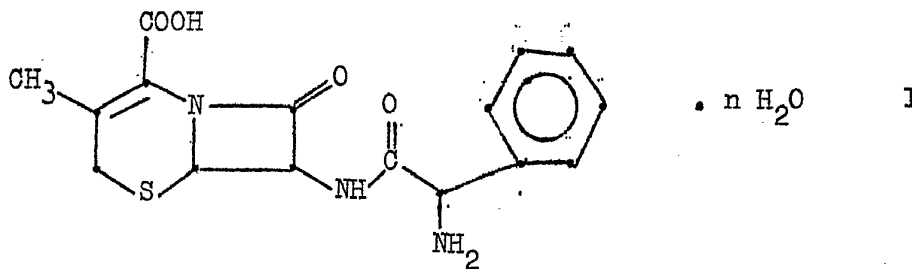
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL ACIDO 7-(D-ALFA-AMINO-FENILACETAMIDO)-3-DESACETOXICEFALOSPORANICO", a favor de la firma italiana ISTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO DI LOMBARDIA LORENZINI S.a.s., residente en Via G. Lorenzini 2 - 4 MILAN (Italia).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de producción a escala industrial del ácido 7-(D-alfa-aminofenilacetamido)-3-desacetoxicefalosporánico puro de fórmula:

5.



10. en la que n vale 0, 1, 2 ó 3.

El compuesto de la fórmula I es una cefalosporina semisintética de amplio espectro bacteriano, que se absorbe fácilmente cuando se administra por vía oral y que se emplea mucho en medicina humana, debido a estas propiedades

5. (Sassiver M.L., Lewis B.A. *Advan.Appl.Microb.* 13, 163, 1970; Chauvette R.B. *J.Org.Chem.* 36, 1259, 1971; Ryan G.W. Simon R.L., Van Hayninger E.M. *J.Med.Chim.* 12, 310, 1969; Griffith R.S. Black H.R. *Med.Clin. North America* 54, 1229, 1970).

Se sintetiza de un modo general el compuesto de fórmula I, siguiendo uno de los procedimientos que se indican a continuación, ilustrados con el esquema posterior.

10.

a) Se condensa el éster tricloroetílico de fórmula IIa con el anhídrido mixto de fórmula IIIa para obtener el compuesto intermedio de fórmula IVa el cual se hidroliza mediante zinc y ácido fórmico, en el compuesto de fórmula I (Chauvette R.B., *J.Org. Chem.* 36, 1259; 1971; solicitudes publicadas de patentes alemanas nº DOS 2.036.919, nº DOS 2.036.907). Este procedimiento no asegura unos rendimientos satisfactorios del compuesto I (a causa de la no excesiva estabilidad del antibiótico en medio ácido), y conduce al

15.

20. compuesto de fórmula I impurificado con sales de zinc.

b) Se condensa el éster p-nitrobencílico de fórmula IIb con el anhídrido mixto de fórmula IIIb para obtener el compuesto intermedio de fórmula IVb que se hidroliza mediante zinc y ácido acético o por hidrogenación catalítica, dando el primer modo de operar escasos rendimientos y el segundo no presenta ninguna ventaja desde el punto de vista económico (solicitud publicada de patente alemana nº DOS 2.012955; patente inglesa nº 1.270.633).

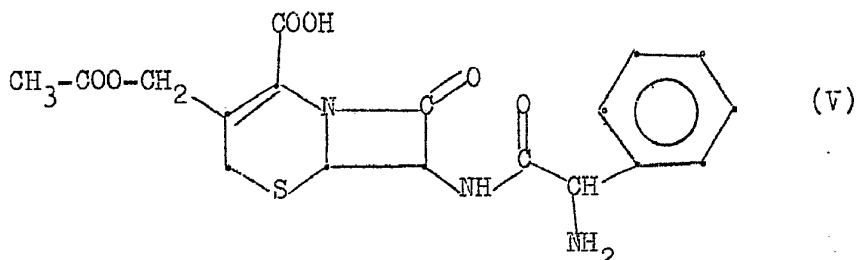
25.

- c) Se condensa el éster bromoetílico de fórmula IIIc con el cloruro de fórmula IIIc para obtener el compuesto intermedio de fórmula IVc que se convierte en el compuesto de fórmula I reaccionando con yoduro de sodio y después con zinc y ácido acético, pero este modo de operar proporciona escasos rendimientos (solicitud publicada de patente alemana nº DOS 2.033.787).
- 5.
- d) Se condensa el ácido de fórmula IIId con el anhídrido de fórmula IIIId para obtener el compuesto intermedio de fórmula IVd que se hidroliza mediante un ácido, como el ácido trifluoroacético (solicitud publicada de patente alemana nº DOS 1.917.423 ; Ryan C.W., J. Med. Chem. 12, 310, 1969). Este modo de operar hace que intervenga la N-t-butiloxicarbonil-D-fenilglicina que no se puede fabricar fácilmente ni de un modo económico a escala industrial.
- 10.
- 15.
- e) Se condensa el ácido de fórmula IIId con el anhídrido mixto de fórmula IIIIb, pero se obtiene un escaso rendimiento del antibiótico de fórmula I (patente francesa nº 1.524.225) o bien se emplean reactivos, durante esta condensación, que no son económicos ni se puede disponer de ellos a escala industrial, como el N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (patente inglesa nº 1.269.697).
- 20.
- f) Se condensan los ésteres de fórmulas IIa y IIe con los cloruros de fórmula IIIc en presencia de ciertos oxiranos, como óxido de etileno (solicitud publicada de patente alemana nº DOS 2.063.268), sin embargo estos oxiranos son tóxicos y explosivos y, por consiguiente, no se pueden aprovechar fácilmente en procesos industriales.
- 25.
- g) Se condensa por vía enzimática el ácido de fór-

mula IIId con el éster metílico de la D-fenilglicina (Takahashi T., J. Am. Chem. Soc. 94, 4035, 1972).

- h) Se procede a la hidrogenación catalítica de la cefaloglicina de fórmula V (patente francesa nº 1.524.255), pero no se puede realizar económicamente por el hecho de que la cefaloglicina de fórmula V se obtiene por un procedimiento en el que han de intervenir numerosas reacciones químicas a partir de cefalosporinas producidas microbiológicamente:

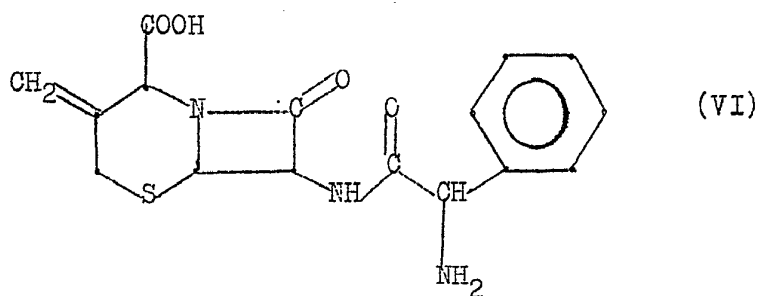
10.



15.

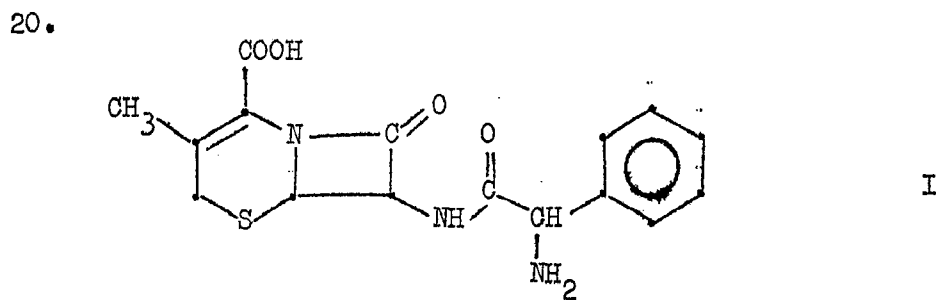
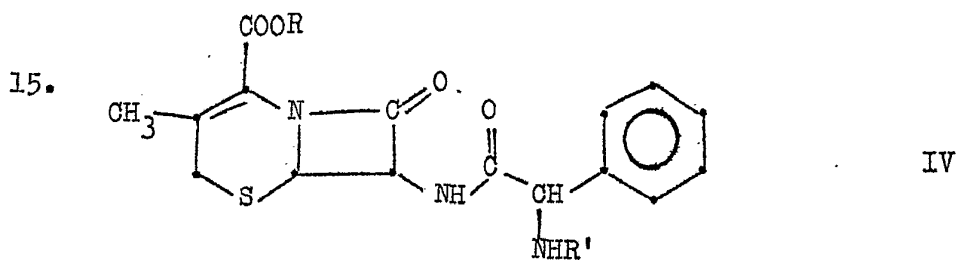
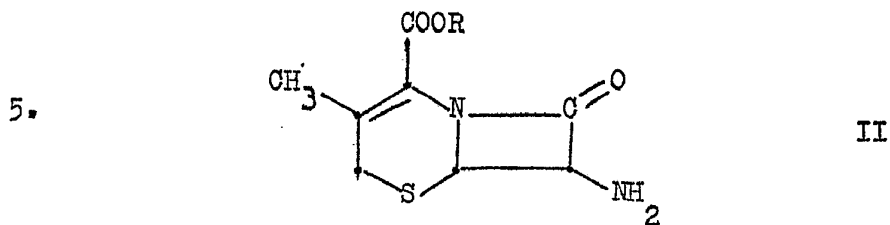
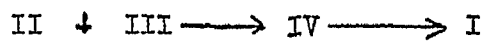
- i) Se isomeriza el compuesto de fórmula VI (Ochi M., Tetraedron lett. 1972, 2341), sin embargo este modo de operar no es más ventajoso desde el punto de vista económico.

20.


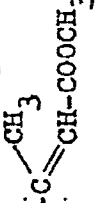

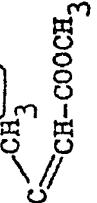


25.

El cuadro que sigue a continuación indica los valores de los símbolos del esquema



25.

II	III	IV	I
<p>IIa R = -CH₂-CCl₃</p> <p>IIb R = -CH₂-</p> <p>IIc R = -CH₂-CH₂Br</p> <p>IIId R = H</p> <p>IIe R = $\left\{ \begin{array}{l} -Si(CH_3)_3 \\ -Si(CH_3)_2Cl \\ -C(CH_3)_3 \\ -CH_2-\langle \text{ring} \rangle-OCH_3 \end{array} \right.$</p>	<p>IIIa X = -O-C(=O)-OCH₃ R' = -C(=O)-CH₂-CCl₃</p> <p>IIIb X = -O-C(=O)-OCH₃ R' = -C(=O)-</p> <p>IIIc X = Cl R' = H</p> <p>IIId X = -O-C(=O)-C₂H₅ R' = -C(=O)-C(CH₃)₃</p>	<p>IVa R = -CH₂-CCl₃ R' = -C(=O)-OCH₂-CCl₃</p> <p>IVb R = -CH₂- R' = -C(=O)-</p> <p>IVc R = -CH₂-CH₂Br R' = H</p> <p>IVd R = H R' = -O-C(=O)-C(CH₃)₃</p>	

La peticionaria ha descubierto ahora un nuevo procedimiento industrial para producir cefalexina pura de fórmula I, con arreglo al cual :

5. a) se hace reaccionar ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico de fórmula IIId con trimetilclorosilano o dimetildiclorosilano o bien con pivalato de clorometilo en cloruro de metileno o cloroformo, en presencia de trietilamina y dimetil-anilina (o bien dietilanilina, quinoleína, isoquinoleína o piridina), debiendo realizarse esta reacción a una temperatura superior a los 20°C pero inferior a 60°C ;
10. b) se hace reaccionar el derivado sililado o el éster pivaloiloximetílico del ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico, obtenido como se acaba de describir, con clorhidrato del cloruro de D-fenilglicina en presencia de dimetil-anilina (o bien dietilanilina, quinoleína, isoquinoleína o piridina) ;
15. c) se hidroliza el derivado sililado o el éster pivaloiloximetílico de cefalexina, obtenido anteriormente, por adición de agua a un pH de 1,0 a 1,5 ;
20. d) se aísla directamente la cefalexina bruta adicionando amoníaco o trietilamina hasta un pH 3,5 a 4,5 y e) se purifica la cefalexina bruta suspendiéndola en agua a una temperatura de 50 a 70°C.

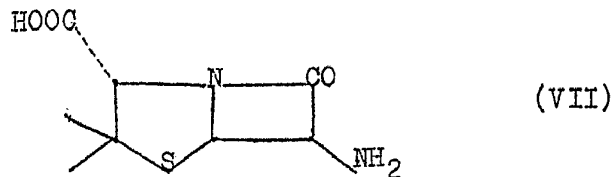
25. En estas condiciones se obtiene la cefalexina de fórmula I con buen rendimiento y una pureza elevada, mediante un procedimiento fácil de ejecutar a escala industrial.

Es esencial para obtener estos buenos rendimientos en cefalexina pura de fórmula I :

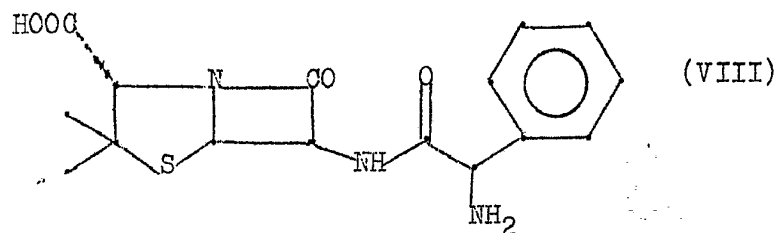
- a) esterificar completamente el ácido 7-aminodesa-

- acetoxicefalosporánico mediante trimetilclorosilano o dimetildiclorosilano o bien pivalato de clorometilo y, de acuerdo con las demostraciones del Peticionario, es necesario llevar a cabo esta condensación en presencia de trietilamina y
5. dimetilánilina (o bien dietilánilina, quinoleína, isoquinoleína o piridina) a una temperatura de más de 20°C y menos de 60°C, preferiblemente a 40°C ;
- b) acilar por completo el derivado sililado o el éster pivaloiloximetílico del ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico mediante clorhidrato del cloruro de D-fenilglicina y, de acuerdo con las demostraciones del Peticionario, es necesario llevar a cabo esta condensación en presencia de ciertas bases aromáticas o heterocíclicas como dimetilánilina (o bien dietilánilina, quinoleína, isoquinoleína o piridina) ;
10. 15. c) hidrolizar por completo el derivado sililado o el éster pivaloiloximetílico de la cefalexina de fórmula I y, de acuerdo con las demostraciones del Peticionario, es necesario añadir agua y llevar a cabo esta hidrólisis a un pH de 1,0 a 1,5 a una temperatura de 0 a 20°C, preferiblemente
20. 0°C y
- d) aislar la cefalexina pura añadiendo amoníaco o trietilamina hasta un pH de 3,5 a 4,5, filtrando el producto bruto y suspendiendo después este producto bruto en agua a una temperatura de 50 a 70°C, preferiblemente 60°C.
25. La peticionaria ha descubierto efectivamente, que aunque la condensación del ácido 6-aminopenicilánico de fórmula VII con anhídrido mixto de fórmula IIIb o el clorhidrato del cloruro de D-fenilglicina de fórmula IIIc, tiene lugar con rendimientos muy elevados dando ampicilina de fórmula

VIII pura.



5.



10. por el contrario, la condensación del ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico de fórmula IIId con el anhídrido mixto de fórmula IIIb o el cloruro de fórmula IIIc da cefalexina de fórmula I, impura y con escaso rendimiento, tal vez debido a la presencia en el compuesto de fórmula IIId, del
15. radical carbonilo alfa, beta-no saturado que reacciona mucho, reaccionando con el radical carboxílico del compuesto de fórmula IIIb ó IIIc para dar un nuevo anhídrido mixto, entre el ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico y la
20. D-fenilglicina, formando así al término de la reacción, un polímero del ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico y la D-fenilglicina.

25. La peticionaria ha descubierto que se puede evitar esta reacción molesta, esterificando por completo el radical carboxilo de los compuestos de fórmula IIId mediante un radical protector que se ha de poder introducir fácilmente desde el punto de vista económico y ser eliminado totalmente con facilidad al término de las operaciones.

La peticionaria ha descubierto que la condensación entre estos ésteres del ácido 7-aminodesacetoxicefalos-

poránico de fórmula IID y clorhidrato del cloruro de D-fenilglicina, se lleva a cabo con rendimiento excelente cuando se trabaja en presencia de ciertas bases aromáticas o heterocíclicas como dimetilanilina, dietilanilina, quinoleína, isoquinoleína y piridina.

5.

Realizando las operaciones en las condiciones citadas, es posible obtener cefalexina de fórmula I con rendimientos excelentes a escala industrial y de una gran pureza (la cefalexina de fórmula I contiene menos del 1% de D-fenilglicina y menos del 1% de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico de fórmula IID).

10.

La invención viene ilustrada, sin ser limitada, por los ejemplos siguientes:

EJEMPLO 1

15.

Se añaden 400 ml de trietilamina y 200 ml de dietilanilina, a 20°C, a 300 g de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico de fórmula IID en 6 litros de cloruro de metileno.

20.

Se añaden 370 ml de dimetildiclorosilano, en atmósfera de nitrógeno a 15°C, después se calienta la mezcla a reflujo con agitación durante 45 minutos.

Entonces se enfría la suspensión a -15°C y se añaden, durante 20 minutos, 289 g de clorhidrato del cloruro de D-fenilglicina a -15°C.

25.

Se conserva la suspensión a -10°C durante 30 minutos, después a 20°C durante 3 horas y se añade 1 litro de agua a 0°C, después de filtrar.

Una vez transcurridos 10 minutos de agitación a 0°C, se adiciona trietilamina a 0°C hasta un pH de 4,0. Se

- diluye la suspensión con 5 litros de acetona, se aísla la cefalexina bruta por filtración y se lava ésta con 2,5 litros de una mezcla de cloruro de metileno, agua y acetona en la relación de volúmenes 4:1:4 a 0°C. Se seca el producto a 40°C. La cefalexina bruta resultante se suspende en dos litros de agua destilada bajo agitación durante 10 minutos a 60°C. Después de enfriar a 0°C, se aísla el producto por filtración, se lava con agua destilada a 0°C y se seca a 40°C. De esta manera se obtienen 450 g del monohidrato de la cefalexina de la fórmula I.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- humedad (por Karl-Fischer) = 4,5%
 - $\eta_{\text{agua}}^{\text{max}}$ = 262 mp (E_{1cm}^{1%} = 210)
 - $[\alpha]_D^{20}$ (C = 0,1 en agua) = + 140°
 - titulación de la función ácida con metilato de sodio = 99% de cefalexina anhidra patrón de la norma FDA (Food and Drug Administration), en producto anhidro.
 - titulación de la función amina con ácido perclórico = 98% de cefalexina anhidra patrón de la norma FDA, en producto anhidro
 - valoración yodométrica (siguiendo la norma FDA, CFR 148 W 6) = 101% de cefalexina anhidra patrón de la norma FDA, en producto anhidro
 - valoración biológica (Sarcina lutea siguiendo la norma FDA, CFR 148 W 6) = 98% de cefalexina anhidra patrón de la norma FDA, en producto anhidro
 - espectro infrarrojo = como el patrón de la norma FDA
 - cromatografía en capa fina con gel de sílice
 - eluyente: = una sola mancha de un Rf igual a 0,8, como el
 - isopropanol:agua:HCOOH
 - 80:20:4 en volumen

Revelado con ninhidrina al 1%
en etanol, después 10
minutos a 110°C

patrón, menos
del 1% de ácido
7-aminodesa-
cetoxicefalos-
poránico y
D-fenilglicina

5. EJEMPLO 2

Se repiten las operaciones del ejemplo 1 en las mismas condiciones, partiendo de 300 g de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico de fórmula IIId, pero tomando 376 ml de trimetilclorosilano en lugar de 370 ml de dimetildiclorosilano.

10.

De este modo se obtienen 400 g de monohidrato de la cefalexina de fórmula I, presentando las mismas propiedades químicas, físicas y biológicas que las del producto del ejemplo 1.

EJEMPLO 3

15.

Se repiten las operaciones del ejemplo 1 en las mismas condiciones, partiendo de 300 g de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico de fórmula IIId, pero tomando 200 ml de quinoleína en lugar de 200 ml de dietilanilina.

20.

De este modo se obtienen 270 g de monohidrato de la cefalexina de fórmula I, presentando las mismas propiedades químicas, físicas y biológicas que las del producto del ejemplo 1.

EJEMPLO 4

25.

Se agitan 30 g del ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico de fórmula IIId en 605 ml de cloruro de metileno y se añaden 39,3 ml de trietilamina y 19,4 ml de dimetilani-
lina a una temperatura de 15 a 20°C.

Se añaden 37,6 ml de trimetilclorosilano en atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos a 12-15°C.

Se calienta la mezcla a reflujo durante 45 minutos a 40°C en atmósfera de nitrógeno.

Se enfría la suspensión a -15°C y entonces se le añaden 28,9 g de clorhidrato del cloruro de D-fenilglicina y después 60 ml de cloruro de metileno.

Se agita la suspensión en atmósfera de nitrógeno a -10°C durante 30 minutos, a + 10°C durante 30 minutos y a + 20°C durante 3 horas.

Se filtra la suspensión sobre 3 g del producto que se vende con el nombre de Celite, llevando a cabo tres lavados mediante fracciones de 100 ml de cloruro de metileno.

Se añaden 125 ml de agua a 0°C al filtrado limpio también a 0°C. Se agita la mezcla durante 10 minutos a 0°C, adicionándose después trietilamina hasta un pH de 3,5 a 4,0 a + 10°C.

Se añaden 560 ml de acetona y se agita la mezcla durante 1 hora a 0°C, después se separa el producto por filtración, se lava tres veces con fracciones de 80 ml de una mezcla en volumen, 4:1:4 de cloruro de metileno, agua y acetona a 0°C, y se seca a 40°C.

Se suspenden los 75 g de producto en 200 ml de agua destilada, se agita la suspensión a 20°C durante 30 minutos, manteniendo el pH a 3,5 mediante hidróxido de amonio y después se calienta a 60°C durante 10 minutos.

Después de enfriar a + 5°C durante 30 minutos, se separa por filtración el monohidrato de cefalexina de fórmula I y se lava con seis fracciones de 10 ml de agua destilada a + 5°C.

Se seca el producto al vacío a 40°C para obtener

30 g del monohidrato de la cefalexina de fórmula I puro:

- humedad (por Karl-Fischer) = 4,8%
- 5. - $n_{\text{máx}}^{\text{agua}}$ = 264-266 m μ
($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 212$)
del mismo modo
- $[\alpha]_D^{20}$ (C. 0,1 en agua) = + 140 $^{\circ}$; del mismo modo
- espectro infrarrojo = como el patrón de la norma FDA
- 10. - titulación de la función ácida con metilato de sodio = 101% de la cefalexina anhidra patrón de la norma FDA, en producto anhidro
- titulación de la función amina con ácido perclórico = 97% de la cefalexina anhidra patrón de la norma FDA, en producto anhidro
- 15. - valoración yodométrica (siguiendo la norma FDA, CFR 148 W 6) = 99% de la cefalexina anhidra patrón de la norma FDA, en producto anhidro
- valoración biológica (Sarcina lutea, siguiendo la norma FDA, CFR 148 W 6) = 97% de la cefalexina anhidra patrón de la norma FDA, en producto anhidro
- 20. - cromatografía en capa fina = como el patrón, menos del 1% de ácido 7-amidodesacetoxicefalosporánico y de D-fenilglicina

EJEMPLO 5

- 25. Se repiten las operaciones del ejemplo 4 en las mismas condiciones, tomando 605 ml de cloroformo en lugar de 605 ml de cloruro de metileno para obtener 25 g del monohidrato de cefalexina de fórmula I, presentando las mismas propiedades químicas, físicas y biológicas que las del

producto obtenido en el ejemplo 4.

EJEMPLO 6

5. Se suspenden 150 g de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico de fórmula III d en 3 litros de cloruro de metileno y se añaden a la suspensión 197 ml de trietilamina y 97 de dimetilanilina con agitación a 12°C. Se adicionan 188 ml de trimetilclorosilano durante 10 minutos a 12-15°C.

10. Se calienta la mezcla a reflujo a 41°C en atmósfera de nitrógeno durante 45 minutos y después se enfría a -15°C.

15. Se añaden 166,5 g de clorhidrato del cloruro de D-fenilglicina, durante 10 minutos a -15°C. Después de haber agitado en atmósfera de nitrógeno a -10°C durante 30 minutos, a +10°C durante 30 minutos y a 20°C durante 3 horas, se filtra la suspensión sobre 150 g del producto que se vende con el nombre de Celite, con tres lavados mediante fracciones de 530 ml de cloruro de metileno.

20. Se enfría el filtrado limpio a 0°C y se añaden 625 ml de agua destilada a 0°C, después pasados 10 minutos de agitación a 0°C, se separa la fase del cloruro de metileno y se lava ésta con 330 ml de agua destilada.

25. A los 1.640 ml de fases acuosas juntas, se añaden 166 ml de trietilamina para llevar el pH a 3,8 y se evapora la mezcla a 20°C durante 1 hora para eliminar los vestigios de disolventes. Se calienta la suspensión a 60°C durante 10 minutos y se agita a esta temperatura durante 10 minutos.

Después de una noche a 0°C, se separa por filtración el producto sólido que se lava con 450 ml de agua destilada y se seca al vacío a 45°C.

Se obtienen 233 g de una nueva forma de cefalexina, muy probablemente el dihidrato de cefalexina, que hasta hoy día no se ha descrito.

- | | | |
|-----|--|---|
| 5. | - η _{máx} ^{agua} | = 249-254 m μ
($E_{1cm}^{1\%}$ = 222) |
| | - humedad (por Karl-Fischer) | = 10,3% |
| | - pH al 5% en agua | = 5,2 |
| | - $[\alpha]_D^{20}$ (C=0,1 en agua) | = 118° |
| 10. | - titulación de la función ácida con metilato de sodio | = 90% de la cefalexina anhidra patrón de la norma FDA, en producto anhidro |
| | - titulación de la función amina con ácido perclórico | = 105% de la cefalexina anhidra patrón de la norma FDA, en producto anhidro |
| 15. | - valoración yodométrica (siguiendo la norma FDA, CFR 148 W 6) | = 93,2% de la cefalexina anhidra patrón de la norma FDA, en producto anhidro |
| | - espectro infrarrojo | = representado en la figura 1, no idéntico al del patrón representado en la figura 2. |
| 20. | - cromatografía en capa fina | = una sola mancha del mismo Rf que el patrón de monohidrato de cefalexina de la norma FDA |

Se seca una muestra a 50°C durante 2 días hasta peso constante.

- | | | |
|-----|---|---|
| 25. | - humedad por (Karl-Fischer) | = 10,36% |
| | - η _{máx} ^{agua} | = 249-254 m μ
($E_{1cm}^{1\%}$ = 221) |
| | - $[\alpha]_D^{20}$ (C= 0,1 en agua) | = 117° |

- titulación de la función ácida con metilato de sodio = 91% de la cefalexina anhidra patrón de la norma FDA, en producto anhidro
 - titulación de la función amina con ácido perclórico = 103% de la cefalexina anhidra patrón de la norma FDA, en producto anhidro
- 5.
- valoración yodométrica (siguiendo la norma FDA, CFR 148 W 6) = 92% de la cefalexina anhidra patrón de la norma FDA, en producto anhidro
- a) Se suspenden 100 g de este dihidrato de cefalexina en 400 ml de agua destilada, se agita la suspensión a 20°C durante 30 minutos a pH 3,9, se calienta a 60°C y se agita durante 10 minutos a esta temperatura. Después de enfriar a 0°C, se aísla el producto por filtración, se lava con agua destilada y se seca a 50°C. De esta manera se obtiene 66,6 g de monohidrato de la cefalexina de fórmula I.
- 10.
- humedad (por Karl-Fischer) = 6,01%
- 15.
- $n_{\text{max}}^{\text{agua}}$ = 262 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 227$) en producto anhidro
 - $[\alpha]_D^{20}$ (C = 0,1 en agua) = + 157°, en producto anhidro
 - espectro infrarrojo = como el monohidrato de la cefalexina patrón de la norma FDA, según puede verse en los espectros de infrarrojos que se muestran en las fig. 1 y 2 de los dibujos
- 20.
- titulación de la función ácida con metilato de sodio = 91,3% de la cefalexina anhidra patrón de la norma FDA, en producto anhidro.
- 25.
- titulación de la función amina con ácido perclórico = 105% de la cefalexina anhidra patrón de la norma FDA, en producto anhidro
 - valoración yodométrica (siguiendo la norma FDA, CFR 148 W 6) = 100,6% de la cefalexina anhidra patrón de la norma FDA, en producto anhidro

- valoración biológica (Sarcina: lutea; siguiendo la norma FDA, CFR 148 W 6) = 91,45% de la cefalexina anhidra patrón de la norma FDA, en producto anhidro
- 5. - cromatografía en capa fina = como el patrón.
 - b) Se suspenden 100 g de este dihidrato de cefalexina en 700 ml de agua destilada y 1400 ml de acetonitrilo a $\pm 10^{\circ}\text{C}$ y se asegura la disolución mediante la adición de trietilamina hasta que el pH sea 9. Se filtra la solución sobre el producto que se vende con el nombre de Celi-te, después se lava con 85 ml de una mezcla 2:1 de acetoni-trilo y agua y entonces se añade ácido clorhídrico al 15% hasta pH 6,5 a 10°C . Se aísla el sólido por filtración, se seca y se mantiene en suspensión durante 20 minutos a 65°C en 140 ml de agua destilada. Seguidamente se recoge
- 10. el sólido por filtración, se lava con agua y se seca al vacío a 50°C . De esta manera se obtienen 60 g de monohidrato de cefalexina de fórmula I.
- humedad (por Karl-Fischer) = 6,84%
- 20. - $n_{\text{agua}}^{\text{máx}}$ = 262 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 235$), en producto anhidro
- $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (C= 0,1 en agua) = $\pm 167^{\circ}$, en producto anhidro
- espectro infrarrojo = como el monohidrato de cefalexina patrón de la norma FDA
- 25. - titulación de la función ácida con metilato de sodio = 102,5% de la cefalexina anhidra patrón de la norma FDA, en producto anhidro
- titulación de la función amina con ácido perclórico = 92,5% de la cefalexina anhidra patrón de la norma FDA, en producto anhidro

- valoración yodométrica (siguiendo la norma FDA, CFR 148 W 6) = 95,3% de la cefalexina anhidra patrón de la norma FDA, en producto anhidro
- 5. - valoración biológica (Sarcina lutea, siguiendo la norma FDA, CFR 148 W 6) = 99,2% de la cefalexina anhidra patrón de la norma FDA, en producto anhidro
- cromatografía en capa fina = como el patrón

EJEMPLO 7

10. Se añaden 98 ml de trietilamina y 70 ml de dimetil-lanilina y después 148 ml de pivalato de clorometileno a 20°C, a 108 g de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico de fórmula III d en 2000 ml de cloruro de metileno. Se calienta la mezcla a reflujo hasta esterificación completa del ácido
15. 7-aminodesacetoxicefalosporánico (determinado por cromatografía en capa fina como se ha descrito antes, sobre gel de sílice con una mezcla en volumen de 80:20:4 de isopropanol, agua y ácido fórmico).
Se enfría la suspensión a -15°C y se añaden a la misma, durante 20 minutos y a -15°C, 96 g de clorhidrato del
20. cloruro de D-fenilglicina.
Se agita la suspensión a -10°C durante 30 minutos, a + 10°C durante 30 minutos y a + 20°C durante 3 horas.
Después de enfriar a 0°C, se añaden 330 ml de agua destilada.
25. Se agita la mezcla a 0°C y a pH 1,0 - 1,5 hasta hidrólisis total del radical pivaloiloiloximetílico (determinado por cromatografía en capa fina, como se ha indicado anteriormente).

Se añade trietilamina a 0°C hasta un pH 3,5, se diluye la suspensión con 1,7 litros de acetona, se separa la cefalexina bruta por filtración y se lava con 0,8 litros de una mezcla en volumen de 4:1:4 de cloruro de metileno, agua y acetona, a 0°C.

Se seca el producto a 40°C y se suspende la cefalexina bruta resultante en 700 ml de agua destilada a 60°C durante 10 minutos. Se aísla el producto por filtración, después de enfriar a 0°C, se lava con agua destilada y se seca a 40°C.

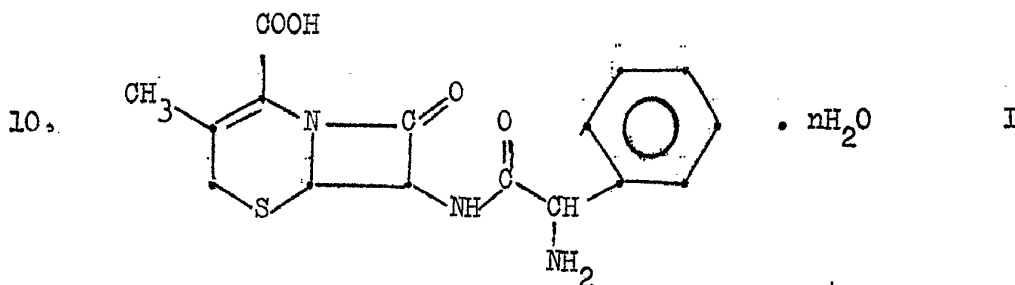
Se obtienen de esta manera 50 g del monohidrato de la cefalexina de fórmula I.

- humedad (por Karl-Fischer) = 6,2%
- 15. - n_D^{20} agua máx = 262 m μ ($n_D^{20} = 220$) en producto anhidro
- $[d]_D^{20}$ (C= 0,1 en agua) = + 142°, en producto anhidro
- titulación de la función ácida con metilato de sodio = 91% de la cefalexina anhidra patrón de la norma FDA, en producto anhidro
- 20. - titulación de la función amina con ácido perclórico = 107% de la cefalexina anhidra patrón de la norma FDA, en producto anhidro
- valoración yodométrica (siguiendo la norma FDA, CFR 148 W 6) = 91% de la cefalexina anhidra patrón de la norma FDA, en producto anhidro.
- 25.

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran como no divulgadas ni practicadas en España las siguientes reivindicaciones.

5. 1.- Procedimiento para la preparación del ácido 7-(D-alfa-amino-fenilacetamido)-3-desacetoxicefalosporánico de fórmula



15. en la que n vale 0, 1, 2 ó 3, caracterizado porque:
- a) se hace reaccionar el ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico de fórmula IId con trimetilclorosilano o dimetilclorosilano o bien con pivalato de clorometilo en cloruro de metileno o cloroformo, en presencia de compuestos amínicos del tipo de la trietilamina y dimetilnilina, dietilnilina, quinoleína, isoquinoleína ó piridina, a una temperatura superior a 20°C pero inferior a 60°C;
20. en una segunda fase,
25. b) se hace reaccionar el derivado sililado o el éster pivaloiloximetílico del ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico, resultante de la fase anterior, con clorhidrato del cloruro de D-fenilglicina, así mismo en presencia de dimetilnilina, dietilnilina, quinoleína, isoquinoleína ó piridina;

en una tercera fase,

c) se hidroliza el derivado sililado o el éster pivaloil-oximetílico de cefalexina, formado en la fase anterior, mediante la adición de agua a un pH de 1,0 a 1,5;

5. d) siguiéndose las fases en que se aísla directamente la cefalexina bruta por adición de amoníaco o trietilamina hasta un pH 3,5 a 4,5 y

e) en que se purifica la cefalexina bruta suspendiéndola en agua a una temperatura de 50 a 70°C.

10.

2.- Procedimiento para la preparación del ácido 7-(D-alfa-amino-fenilacetamido)-3-desacetoxicefalosporánico.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 22 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras, y acompañadas de los

15.

dibujos reglamentarios.

Madrid, a 30 JUN. 1975

p.a.

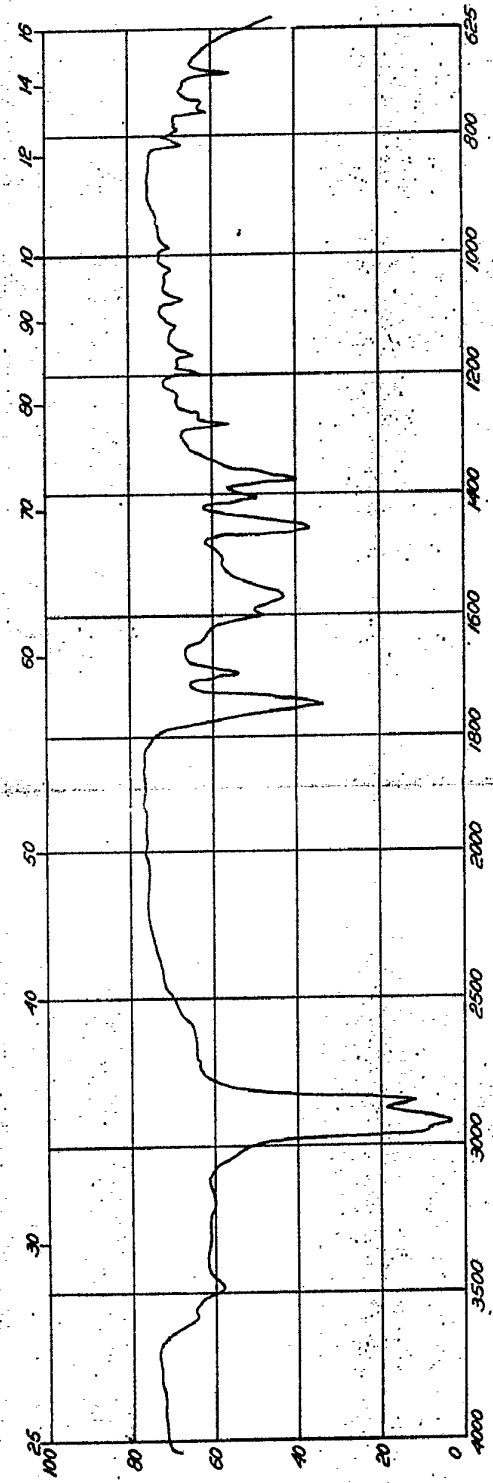
JAIME ISERN RN

p. p.

~~Firmado: JOSE E. NIETO~~

mpc.

FIG. 1



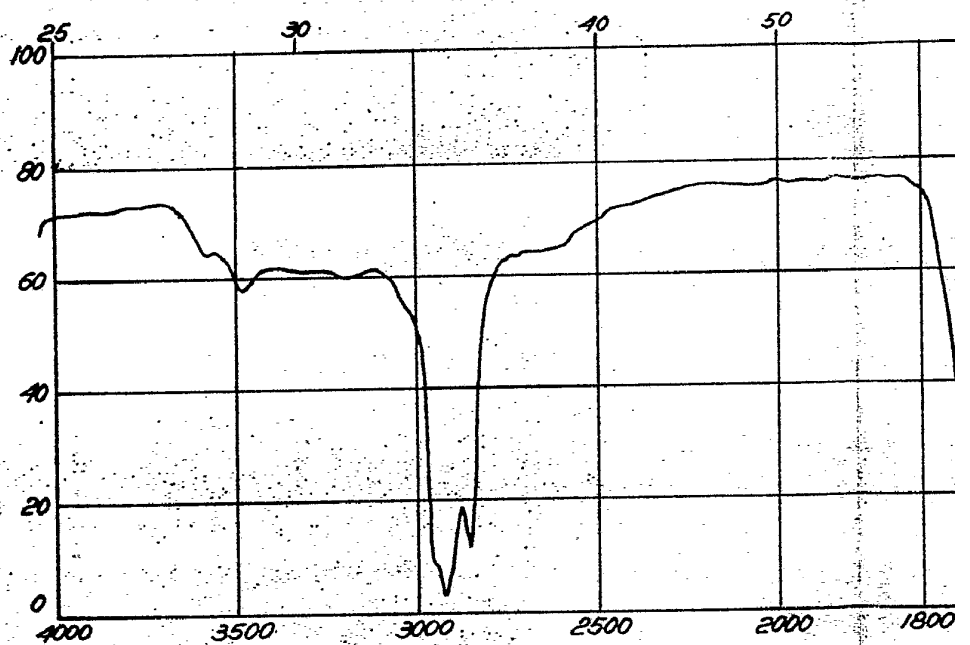
MADRID a 30 JUN. 1973
P.A.


 P.A. DE LA ESCALA
 Departamento de F. S.

ESCALA VARIABLE.

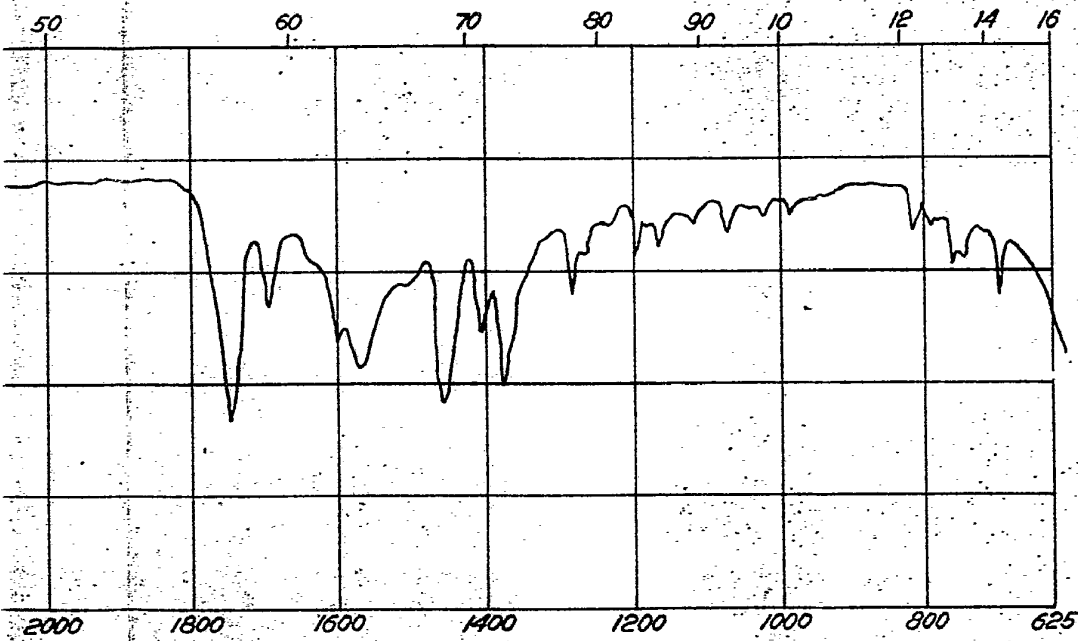
POOR QUALITY

FIG. 1



ESCALA VARIABLE.

FIG. 1

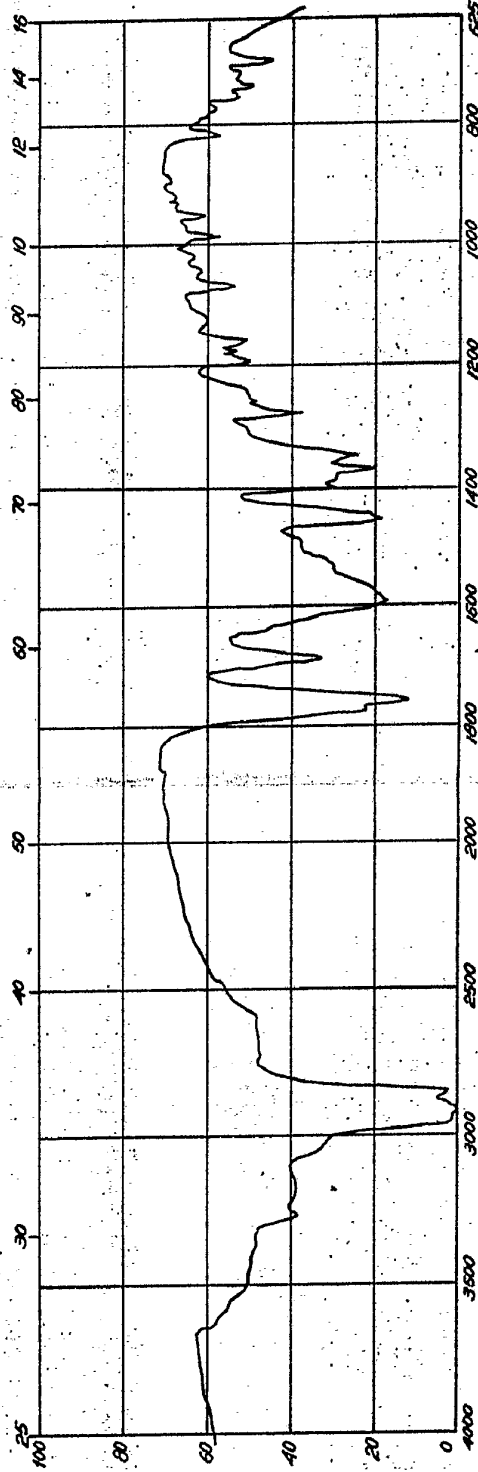


MADRID a 30 JUN. 1975
P.A.

JUAN E. ISERN

P.A.

FIG. 2



MADRID. a 30 JUN. 1975
P. A.

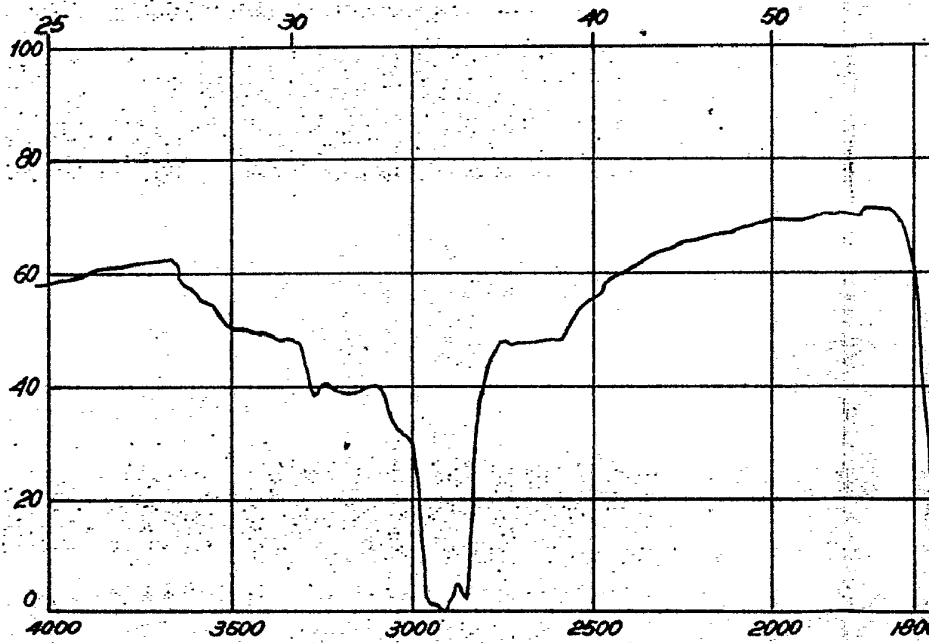
ANALIZAS 153877

P. A.

ESCALA VARIABLE

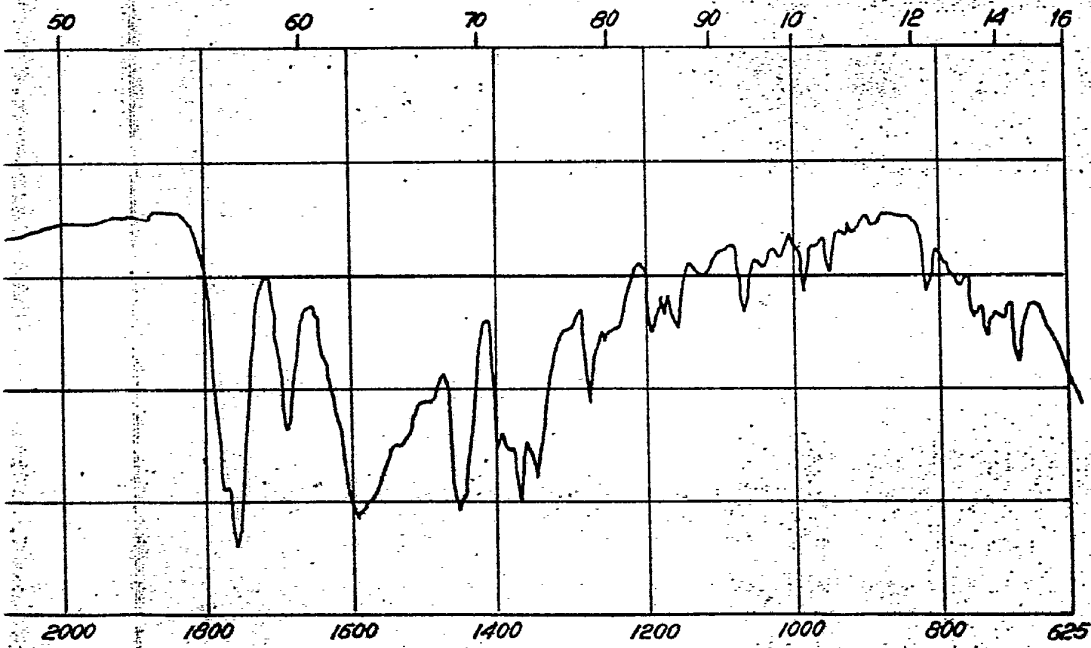
**POOR
QUALITY**

FIG.



ESCALA VARIABLE.

FIG. 2



MADRID, a 30 JUN. 1975
P. A.

JAMES [Signature]

[Signature]

**POOR
QUALITY**