

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



| | | |
|-------|---------------------------------------|--------|
| 10 ES | 11 NUMERO 443191 | 10 A 1 |
| 22 | FECHA DE PRESENTACION 14 DIC. 1975 | |

Case 22

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|--|---|--------------------------------------|
| 30 PRIORIDADES: | | |
| 31 NUMERO 30189 A/74 | 32 FECHA 5 Diciembre 1974 | 33 PAIS Italia |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| 64 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO 7-(ALFA-AMINOFENILACE TAMIDO)-3-METIL-3-CEFEM-4-CARBOXILICO" | | |
| 71 SOLICITANTE (S) I.S.F. S.p.A. | | |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE Via Leonardo da Vinci, 1 - 20090 TREZZANO S/N - Milan (Italia) | | |
| 72 INVENTOR (ES) Riccardo MONGUZZI Giorgio PIFFERI Mario PINZA | | |
| 73 TITULAR (ES) I.S.F. S.p.A. | | |
| 74 REPRESENTANTE D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial | | |

LA PROPIEDAD INDUSTRIAL Y LA PATENTE DE INVENCION Y LAS CLASIFICACIONES

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

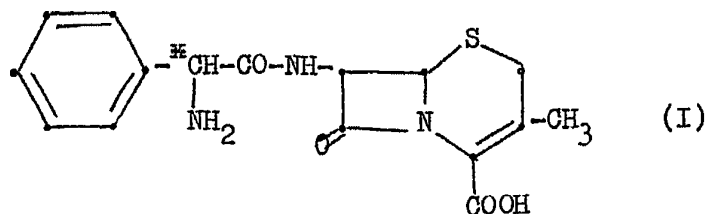
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO 7-(ALFA-AMINOFENILACETAMIDO)-3-METIL-3-CEFEM-4-CARBOXILICO", a favor de la firma italiana I.S:F. S.p.A, residente en Via Leonardo da Vinci, 1 - 20090, TREZZANO SUL NAVIGLIO (Milan) Italia.

==

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a un método para la preparación de cefalosporina semisintética, particularmente para la preparación del ácido 7-(alfa-aminofenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico

5. que tiene la fórmula



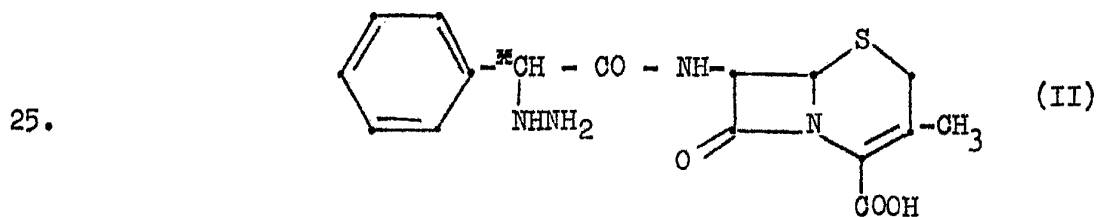
10. en la que el átomo de carbono marcado con asterisco

representa un centro de asimetría de la molécula tal cual o en forma de epímeros separados.

5. El compuesto anterior se conoce en la literatura por su actividad como un antibiótico de amplio espectro efectivo en el control de enfermedades producidas por una amplia variedad de microorganismos gram-positivos y gram-negativos. Este compuesto en su forma R(-) es conocido ampliamente en el mundo con el nombre genérico de cefalexina.

10. El compuesto anterior puede prepararse siguiendo una serie de métodos: estos comprenden, por lo general, hacer reaccionar el ácido 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxílico con el cloruro o el anhídrido de ácido alfa-aminofenilacético o uno de sus anhídridos mixtos.

15. Ahora se ha descubierto y ello constituye el objeto del presente invento, un nuevo método para la preparación de ácido 7-(alfa-aminofenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico de la fórmula I en forma pura que comprende someter a reducción catalítica, en forma protegida, el ácido 7-(alfa-hidracinofenilacetamido)3-metil-3-cefem-4-carboxílico de la fórmula:



en la que el átomo de carbono marcado con asterisco tiene el significado antes indicado.

- Según el procedimiento del invento se hidrogena el ácido 7-(alfa-hidracinofenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico II, preparado tal como se ha descrito en la solicitud de patente española nº 436.173, en forma protegida, en un disolvente apropiado y en presencia de un catalizador apropiado, tal como, por ejemplo, níquel Raney y a continuación se separa de la mezcla reaccional el ácido 7-(alfa-aminofenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico I tal cual o en forma de sus sales según las técnicas conocidas.
- 5.
- 10.

- En calidad de reactivos para la introducción en la molécula de los grupos protectores se prefieren agentes silizantes tales como O,N-bis-trimetilsililacetamida, trimetilsililacetamida, bis-trimetilsililurea y hexametildisilazano.
- 15.

En calidad de disolvente pueden utilizarse los que tienen un bajo punto de ebullición tal como el tetrahidrofurano, el acetato de etilo y el cloruro de metileno.

20. El ejemplo que sigue, que no es en modo alguno limitativo, sirve para ilustrar el invento.

EJEMPLO

- Se adicionan con agitación y a la temperatura del ambiente 6,91 g de hexametildisilazano a una suspensión de 5 g de ácido 7-[R(-)-alfa-hidracino-fenilacetamido]-3-metil-3-cefem-4-carboxílico en 50 cc de cloruro de metileno.
- 25.

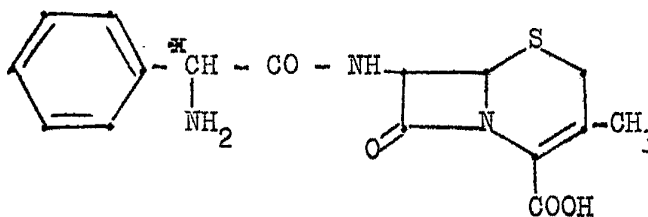
Se somete a reflujo la mezcla resultante en corriente de nitrógeno durante una hora, se enfría a 20°C y se le adiciona rápidamente una suspensión de

- níquel Raney en diclorometano. (Níquel Raney lavado previamente por decantación con tetrahidrofurano y cloruro de metileno). Se calienta la mezcla a 35°C en corriente de hidrógeno durante 24 horas, luego se
5. enfría a la temperatura del ambiente, se filtra bajo vacío para separar el catalizador y se adiciona al filtrado 10 cc de alcohol etílico y 100 cc de éter etílico. Se recoge el precipitado bajo vacío con 20 cc de agua fría, se acidifica hasta pH 2 con ácido clo-
10. hídrico al 20%, se separa del residuo insoluble y al filtrado acuoso se adicionan 20 cc de alcohol metílico. Luego se ajusta el pH a 3,2 - 3,8 con trietilamina y a la suspensión así obtenida se adicionan 20 cc de acetona y se ajusta de nuevo a pH 4,2 mediante la
15. adición de trietilamina. La mezcla se mantiene bajo agitación durante media hora y se enfría a 0°C.

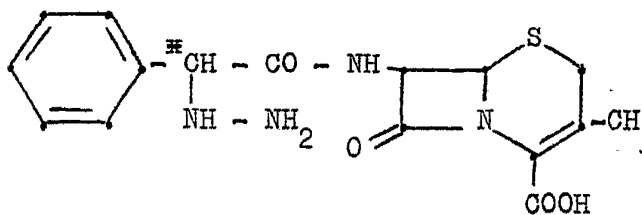
- Por medio de filtración se obtiene ácido
- 7-[R(-)-alfa-aminofenilacetamido]-3-metil-3-cefem-4-
20. -carboxílico (cefaloxina) en forma de monohidrato, punto de fusión 180-182°C (con descomposición). $[\alpha]_D^{25} = +151,9^\circ$ (C = 0,5, tampón pH 44).

N O T A

- Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente italiana nº 30189 A/74 del 5 de Diciembre de 1974.
25. 1. Procedimiento para la preparación de ácido 7-(alfa-aminofenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico:

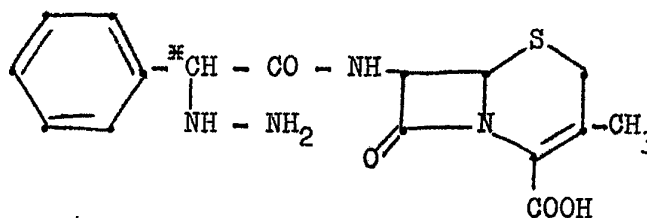


5. en donde el átomo de carbono marcado con asterisco representa un centro de asimetría de la molécula, tal cual o en forma de epímeros separados, caracterizado porque se somete a reducción catalítica el ácido 7-(alfa-hidracinofenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico:
- 10.



15. en la que el átomo de carbono marcado con asterisco tiene el significado antes indicado, previamente protegido y porque se aísla el ácido 7-(alfa-aminofenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico como tal o en forma de epímeros separados en forma de por sí conocida.
- 20.

- 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en una forma particular de su realización se trata previamente en condiciones anhidras y en disolvente apropiado el ácido 7-(alfa-hidracinofenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico:
- 25.



5. en donde el átomo de carbono marcado con asterisco tiene el significado indicado en la reivindicación 1, con un agente sililante apropiado y después se hidrogena el compuesto protegido correspondiente, como se indica en la reivindicación 1, en presencia de un catalizador y porque el ácido 7-(alfa-aminofenilacetamido)-3-metil-
10. -3-cefem-4-carboxílico que se ha formado se separa de la mezcla en forma conocida.

3. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el catalizador es níquel Raney.
- 15.

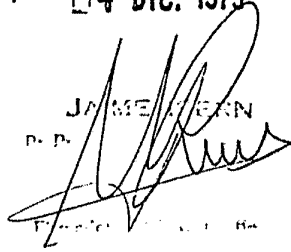
4. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el material de partida es ácido 7-[R(-)-alfa-hidracinofenilacetamido]-3-metil-3-cefem-4-carboxílico.

20. 5. Procedimiento para la preparación de ácido 7-(alfa-aminofenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico.

- Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de siete hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.
- 25.

Madrid, a 4 DIC. 1975

p.a.

JAMES BERN
D. P.

F. Bern...