



ESPAÑA

19 ES	11 21	460 132	10 A 1
22	FECHA DE PRESENTACION 27-Junio-1.977		

PATENTE DE INVENCION

46 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
28805/76	10-7-1.976	Gran Bretaña
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C04D	
54 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE CEFALOSPORINA		
71 SOLICITANTE (S)		
PIERREL S.p.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Via Turati, 30 MILAN (Italia)		
72 INVENTOR (ES)		
Alberto Mengia (Ha cedido sus derechos a la solicitante)		
73 TITULAR (ES)		
La misma solicitante		
74 REPRESENTANTE		
D. Pablo Agudo Obregón		

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE CEFALOSPORINA".**Memoria descriptiva**

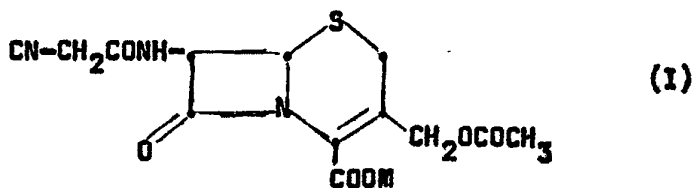
Esta invención se refiere a un procedimiento para la producción de agentes antibióticos semisintéticos y, más especialmente, a un procedimiento para la producción de compuestos de cefalosporina mediante la acilación de 7-ACA.

5 Es objeto específico de esta invención preparar derivados 7-ciano-acetamido de 7-ACA.

La acilación del ácido 7-aminocefalosporánico por medio de cloruros de ácido o anhídricos mixtos del ácido carboxílico se describe en la patente británica 1.109.525.

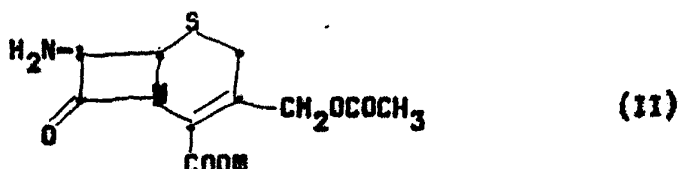
10 Ahora se ha hallado que la acilación de 7-ACA con un derivado reactivo del ácido cianoacético, se efectúa, rápidamente y permita la preparación de antibióticos administrables por vía intramuscular, por ejemplo el ácido 7-cianoacetamidocefalosporánico(cefazetrilo).

15 De acuerdo con la presente invención, se provee un procedimiento para preparar compuestos de cefalosporina de la fórmula:



en la que M es hidrógeno, sodio, potasio, amonio un grupo tri
(alquilo bajo) amina o trimetileililo; que comprende el compus
to de reacción de la fórmula

25



en la que M se define como en el caso anterior,
con un agente de acilación de la fórmula

30



en la que R es: $\text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_6\text{H}_5, \text{pCH}_3 \text{C}_6\text{H}_4$ etc,

ó OLi, ONa, OK

en un sistema de disolvente inerte a la reacción a una tempera
tura comprendida entre - 60°C y 30°C.

35

El grado de pureza de 7-ACA no es crítico para el
éxito del procedimiento.

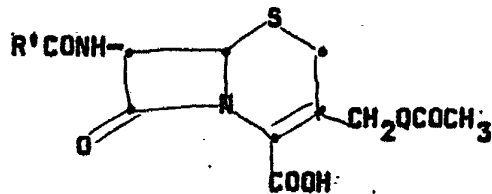
40

Disolvente inerte a la reacción significa un disol-
vente que, bajo las condiciones del procedimiento, no reaccio
ne en una medida apreciable, ni con los reactivos ni con el
producto. Disolventes convenientes para el procedimiento de
esta invención son dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano,
acetona, tetrahydrofurano, hexametilfosforamida, y todos aque
llos disolventes en los que se puede solubilizar 7-ACA como
una sal o un derivado de trimetileililo, por ejemplo disolven
tes halogenados y ésteres carboxílicos de alquilo bajo.

45

Como la preparación de cloruros de cianoacetilo es crítica en instalaciones industriales debido a su rápida descomposición por destilación incluso a una presión relativamente baja, (Schoeter y Zink, Bar., 71, 675, (1938), y durante su almacenamiento (A. Weissberger y H.D. Porter, J. Amer. Chem. Soc., 65, 52, (1943), la acilación con cianoacetilo de 7-ACA se efectúa utilizando anhídrido carboxílico mixto del tipo $CNCH_2CO-O-CO-R'$, en el que R' es un grupo alquilo, arilo, aralquilo.

El grupo amino de 7-ACA puede reaccionar no obstante con el residuo $R'-CO-$ para proporcionar un producto de la siguiente fórmula estructural



que es similar al cefacetilo (ácido 7-cianoacetamido cefalosporánico) haciendo difícil la purificación de este producto.

El procedimiento de esta invención se refiere también a la síntesis de anhídridos mixtos entre ácido cianacético y el ácido sulfónico dando origen al siguiente anhídrido carboxílico-sulfónico de la fórmula general



en la que R ha sido definido anteriormente.

La superioridad de los anhídridos carboxílicos-sulf

fónicos mixtos sobre los carboxílicos mixtos estriba en la
oscilación completa de un grupo nucleófilo, como el grupo ami
no de 7-ACA, solo mediante el grupo acilo carboxílico, siendo
no reactivo el residuo sulfónico en estas condiciones (ver
75 C.G. Overberger y E. Sarda, J. Amer. Chem. Soc., 85, 2446, 1963).

Por medio de este procedimiento es posible por tan
to obtener cefacetilo carente de compuestos de cefalóspolina
similares o estrechamente afines.

Otra ventaja del procedimiento de la presente inven
80 ción es la posibilidad de preparar cefacetilo en una etapa,
ya que el anhídrido mixto se puede preparar directamente "in
situ" evitando cualquier intervención de los productos inter
medios activos.

El ácido cianoacético se transforma en el anhídrido
85 sulfónico carboxílico mixto requerido haciendo reaccionar una
sal del mismo (M' = sodio, potasio, litio, amina orgánica terci
ria, preferiblemente piridina o trietilamina) con un halogenuro
de sulfonilo, como sigue:



90 en la que M' y R son tal como se han definido anteriormente.

En la práctica, el anhídrido mixto no está aislado
por sí, sino que es generado "in situ" mediante la adición
de halogenuro de sulfonilo a una solución o suspensión de la
sal del ácido cianoacético. La reacción se efectúa en un sis

95 tema de disolvente inerte de la reacción, por ejemplo dimetil
formamida o cloruro de metileno a temperaturas que van desde
-60°C a 30°C durante un período que se extienda desde 5 minu-
tos a media hora. Los dos reactivos se usan en proporciones
molares y un exceso molar desde 0% a 300% respecto a 7-ACA.

100 La sal inorgánica requerida del ácido cianoacético
se prepare mediante adición de una cantidad equivalente del
hidruído metálico requerido al ácido disuelto en etanol, se-
guida por la filtración de la sal precipitada, alternativamen-
te, puede prepararse directamente en la misma solución en la
105 que el anhídrido mixto es sintetizado usando una base orgánica.

La reacción se efectúa preferentemente en un disol-
vente anhidro orgánico, en el que se disuelve 7-ACA como una
sal con una base orgánica o como un derivado de trimetilsililo
o dimetilsililo.

110 Se puede usar cualquier base orgánica terciaria que
forma una sal con 7-ACA. Bases orgánicas adecuadas son tri(C₁-C₄)
alquilaminas, N(C₁-C₄)alquil-piperidinas, N-(C₁-C₄)alquil-mor-
folinas. Es ventajoso, no obstante, usar una (C₁-C₄)alquilami-
na, preferentemente trietilamina, como la base orgánica. Estas
115 bases tienen la ventaja de formar una sal con 7-ACA que es so-
luble en muchos de los disolventes mencionados anteriormente.

Las sales formadas de esta manera son especialmente
útiles cuando se usa un sistema de disolvente no acuoso tal como
cloruro de metileno.

120 Esta parte de la reacción pueda efectuarse sobre una amplia gama de temperaturas. Son efectivas las temperaturas que van desde 0°C aproximadamente a unos 30°C. Pero se prefiere mantener temperaturas que van desde 0°C aproximadamente a unos 10°C a fin de evitar la degradación del producto.

125 Las dos soluciones preparadas de esta forma (la solución de 7-ACA y la solución del anhídrido mixto) se añaden la una a la otra en media hora aproximadamente a una temperatura comprendida entre -40°C y 0°C.

130 Cuando se termina la reacción, la transformación de 7-ACA en cefacetrilo tiene lugar en la gama de 90-100% de la cantidad estequiométrica.

135 El orden de la adición de las dos soluciones es considerablemente crítica, porque solo la adición de la solución de la sal de 7-ACA a la solución de anhídrido mixto proporciona rendimientos muy elevados de cefacetrilo, de otra forma se obtienen rendimientos en la gama de 10-30%.

140 No obstante teniendo en cuenta la cinética muy elevada, tanto de la formación del anhídrido mixto carboxílico-sulfónico como de su reacción sucesiva con 7-ACA, es posible añadir los reactivos, ácido cianocético, 7-ACA, tristilamina halogenuro de sulfonilo en un orden diferente respecto al precedente. La adición a gotas de halogenuro de sulfonilo a la mezcla de todos los demás reactivos de origen a cefacetrilo prácticamente con los mismos rendimientos que en el mejor método

145 precedente. En este caso es también posible sustituir parcial-
mente trietilamina o bases similares con piridina.

Finalmente, es posible efectuar la formación del
anhídrido mixto en piridina como disolvente, aunque es proba-
ble que el verdadero agente de acilación sea el anhídrido simé-
150 trico $(CNCH_2CO)_2$, que puede estar también presente "a priori"
en los casos precedentes.

Cefacetrilo se aísla por medio de métodos convencio-
nales conocidos para aquéllos que estén especializados en el
oficio. Un método típico, por ejemplo consiste en la adición
155 de agua a la mezcla de reacción, separando el disolvente orgá-
nico si no se puede mezclar con agua, regulando el pH de la
mezcla de reacción a unos 2 en presencia del disolvente orgá-
nico adecuado (por ejemplo etilacetato) capaz de extraer el com-
puesto de cefalosporina. El producto se recupera mediante eli-
160 minación del disolvente o mediante adición del disolvente orgá-
nico adecuado que deja el precipitado de cefacetrilo.

Alternativamente, la cefalosporina se aísla como un
metal alcalino o sal de amina mediante adición de una base
orgánica o inorgánica adecuada al extracto seco de acetato de
165 etilo.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1

Se añade ácido cianacético (17 g., 0,2 moles) a cloruro de meti-
lano (0,5 litros) enfriado a $-10^{\circ}C$ bajo nitrógeno. Se añade a

170 gotas trietilamina (28 ml, 0,2 moles) mientras se agita y se aña
de sucesivamente a gotas cloruro de metansulfonilo (15,7 ml.,
0,2 moles) a una velocidad suficiente para mantener la temperar
tura por debajo de -10°C.

Después de 30 minutos, una solución, preparada mediant
175 te disolución de 7-ACA (27,2 g., 0,1 moles) y trietilamina
(42 ml., 0,3 moles) en el mismo disolvente que antes (0,25 l.)
se añade a la primera solución a una temperatura comprendida
entre -15°C y -5°C.

La reacción ha concluido cuando un análisis del lote
180 muestra ausencia de 7-ACA (5-10 minutos después de finalizada
la adición), mientras un método analítico colorimétrico o de
rayos ultravioleta verifica el 95-100% de la transformación
en cafacetilo.

A continuación se añade agua (1 l.) a la mezcla fría
185 mientras se agita y se separan las dos capas (pH aproximadamente
4-5). Se elimina la capa orgánica (contenido de cafacetilo
<2% de la cantidad teórica) y el agua vuelve a formar capa con
etilacetato (1 l.), enfriado a 0°C y el pH se lleva a 2 mediant
te la adición del ácido inorgánico conveniente. Tras una prim
era separación, el agua se extrae por segunda vez con un disolv
190 vente fresco. Las capas orgánicas se rednen, son tratadas con
carbón vegetal y un desecante como por ejemplo sulfato áddico
anhidro y se filtra. Se añade a continuación una solución de
acetato de sodio en metanol (aproximadamente el 10% de peso) al

195 extracto orgánico en presencia de semillas de sodio de cafacetrilo.

El precipitado se almacena a 0°C durante 12 horas, se filtra, se lava con etilacetato y metanol y se seca, en vacío, proporcionando 21,7 g de sodio de cafacetrilo.

200 $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 230 a 260 nm, contenido de agua 0,9%, ensayo colorimétrico 96,7%.

Ejemplo 2

205 Se mantienen las mismas cantidades de reactivos que en el ejemplo 1; el procedimiento sólo cambia en la adición de la solución del anhídrido mixto a la solución de 7-ACA. Los rendimientos de cafacetrilo determinados por medio de un método colorimétrico son tan solo del 30% al final de la reacción.

Ejemplo 3

210 Se suspende ácido cianacético (12,75 g., 0,15 moles) en cloruro de metileno bajo nitrógeno (250 ml., K.F. < 0,01%). A continuación se añade piridina (12 ml., 0,148 moles) a gotas a -15°C y posteriormente se añade a gotas cloruro de metansulfonilo (11,75 ml. 0,153 moles), manteniendo la temperatura a -15°C. La mezcla se agita nuevamente durante 20 minutos a la misma temperatura.

215

Se añade una solución de 7-ACA (13,6 g, 0,05 moles) y tristilamina (21 ml, 0,15 moles) en cloruro de metileno (125 ml.) a la mezcla precedente a -15°C durante 20 minutos. Después de agitar durante 1 hora, la suspensión coloreada se

220 adiciona con agua(150 ml). El pH(3,1) se regula a unos 6 me-
diante la adición de hidróxido sódico y se elimina la capa orgá-
nica. El agua de color rojo oscuro se adiciona con etilaceta-
to y se añade 13 % de HCl se añaden a 0°C hasta obtener pH 2.
La capa de etilacetato se separa y se trata con sulfato de so-
225 dio anhidro y carbón vegetal. Después de la filtración, se
separa el disolvente orgánico en vacío y el residuo semi-sólido
se trata con éter dietílico proporcionando un sólido ama-
rillo, que se filtra y se saca(11,1 g) ensayo colorimétrico
94,3 %.

230 E_{1cm}^{1%} 254 a 260 m(N₂HCO₃ 0,1 N) con rendimiento del 65%.

Ejemplo 4

Acido cianocético(6,8 g., 80 milimoles) piridina(0,4 ml,
80 milimoles) 7-ACA (10,9 g, 40 milimoles) y trietilamina
(10,85 ml, 120 milimoles) se disuelven en 250 ml de cloruro
235 de metileno, mediante adición a gotas de bases orgánicas a
0°C bajo nitrógeno y agitación.

A la solución enfriada a -20°C, se añade a gotas du-
rante una hora cloruro de metansulfonilo(6,26 ml, 80 milimoles).
La mezcla de reacción se agita a temperatura < 0°C durante 3
240 horas, a continuación se añade agua(250 ml). Se elimina, como
se hace habitualmente, la capa orgánica después de regular el
pH a unos 4, mientras el agua se lleva a pH 2 en presencia de
un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo.

Se separa la capa orgánica, se seca sobre sulfato de

245

magnesio y se trata con carbón vegetal; el sólido obtenido después de la evaporación del disolvente en vacío es elaborado con éter dietílico obtenido, después de la filtración, 9,0 g de cefacetrilo (95% puro mediante un análisis colorimétrico, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 251 a 264 nm) con un rendimiento del 56%.

250

Ejemplo 5

Acido cianoacético (1,7 g, 20 milimoles) se disuelve en piridina (50 ml). A la solución enfriada hasta -10°C se añade cloruro de metansulfonilo (0,8 ml, 10,35 milimoles). Después de agitar durante media hora, se añade una solución de 7-ACA (2,72 g, 10 milimoles) y trietilamina (4,2 ml, 30 milimoles) en cloruro de metileno (25 ml) a temperatura < 0°C.

255

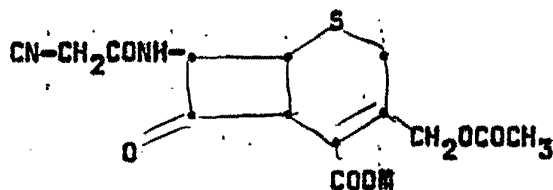
La mezcla se agita durante una hora a la temperatura ambiente y a continuación se separa el agua con etilacetato, regulando el pH de 6,6 a 2. La capa orgánica, después del secado y tratamiento con carbón vegetal, se evapora en vacío. El sólido obtenido se trata con éter dietílico, obteniendo 0,9 g de cefacetrilo, 99% puro, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 270 a 262 nm.

260

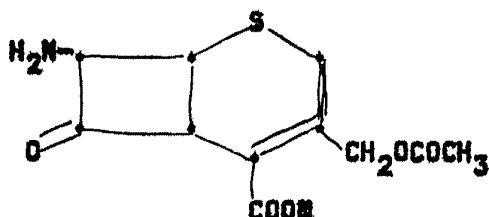
REIVINDICACIONES

265

1). Procedimiento para la preparación de derivados de cefalosporina de fórmula general I:



270 en la que M es H, Na, K, NH₄, tri(alquilo bajo) amina o grupo trimetilsililo, caracterizado por realizarse mediante la acilación de un compuesto de fórmula general II



II

275

en la que M se define como anteriormente, con un anhídrido de fórmula



280

en la que R es CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₆H₅, pCH₃C₆H₄ ó OLi, ONa, OK.

2). Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la acilación se efectúa en un sistema de disolvente inerte a la reacción, a una temperatura comprendida entre -60°C y 30°C, preferentemente entre -20°C y 0°C.

285

3). Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque los disolventes inertes a la reacción, bajo las condiciones del procedimiento, no reaccionan en una medida apreciable con los reactivos ni con los productos.

290

4). Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque los disolventes inertes a la reacción en los que se efectúa la acilación son preferentemente cloruro de metileno, dimetilformamida y piridina.

295 5). Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el anhídrido mixto de acilación se prepara mediante la reacción de una sal de ácido cenoacético con halogenuro de sulfonilo.

300 6). Procedimiento para la preparación de derivados de cefalosporina, caracterizado por realizarse básicamente tal como se describe en cualquiera de los ejemplos.

7). "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE CEFALOSPORINA".

Esta memoria consta de 13 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 27 de Junio de 1.977

