



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

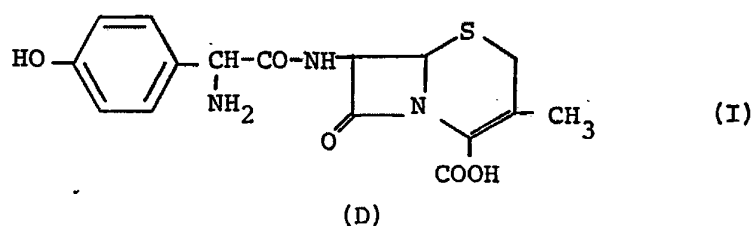
19 ES 21 22	11 NUMERO 478.526	10 A1
	FECHA DE PRESENTACION 28-2-1979	

PATENTE DE INVENCIÓN

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 20779 A/78			32 FECHA 1-3-1978			33 PAIS ITALIA		
47 FECHA DE PUBLICIDAD			51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 501/22 // A61K 31/545			62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA		
64 TITULO DE LA INVENCIÓN "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL ACIDO 7- [D- α -AMINO-(4-HIDROXIFENIL)-ACETAMIDO]-3-METIL-3-CEFEM-4-CARBOXILICO"								
71 SOLICITANTE (S) MEDEA RESEARCHES S.r.l., entidad italiana.								
DOMICILIO DEL SOLICITANTE MILAN (Italia), Via Cappuccini, 20								
72 INVENTOR (ES) Giuseppe Quadro								
73 TITULAR (ES)								
74 REPRESENTANTE Don JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO								

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del ácido 7- [D- α -amino-(4-hidroxifenil)-acetamido] -3-metil-3-cefem-4-carboxílico, particularmente de fórmula (I)

5

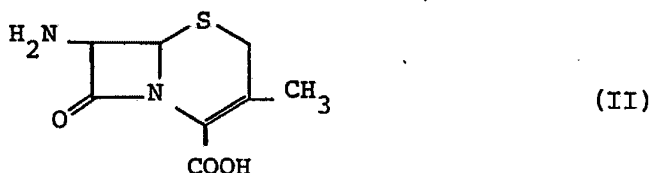


10

El compuesto (I) es un conocido potente antibiótico, que es empleado ya sea como ácido ya sea bajo forma de sales farmacéuticamente aceptables.

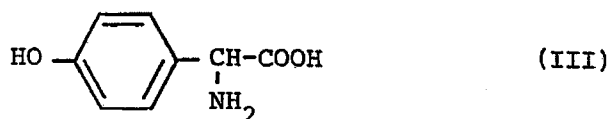
15

La preparación del compuesto (I) está reivindicada en algunas patentes. Así pues, en la fase de acilación del ácido 7-amino-desacetoxi-cefalosporánico (II)



con D-4-hidroxifenilglicina (III)

20



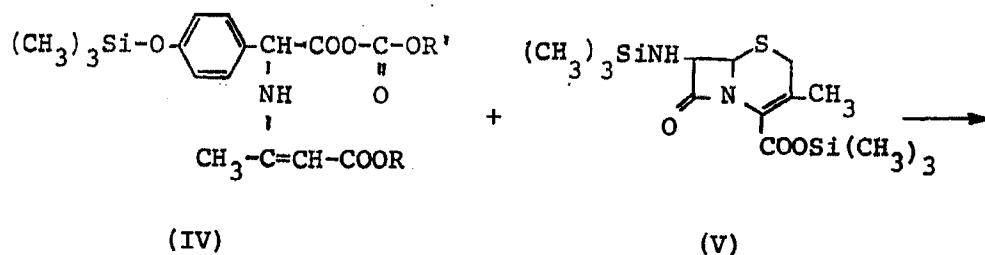
25

- fase que constituye la etapa esencial de la síntesis - las Patentes norteamericanas Nº 3.489.751 y Nº 3.489.752 describen el empleo, en calidad de agente protector, del grupo t.butoxicarbonílico. Sin embargo, el costo del reactivo necesario al efecto resulta tan elevado que excluye el empleo

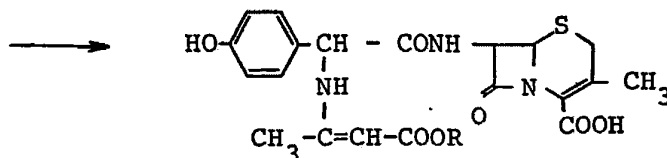
de dicho reactivo para la producción industrial del antibiótico. Inconvenientes no menores comporta, en la práctica, el procedimiento reivindicado en la Patente norteamericana Nº 3.985.741, tanto por la compleja forma de realización como por las onerosas operaciones de concentración bajo vacío. A ello debe añadirse que, según la técnica hasta ahora empleada, el oxidrilo fenólico no resulta protegido, y este hecho se traduce en la obtención del producto final con rendimientos insatisfactorios.

Estos y otros inconvenientes han quedado sorprendentemente superados mediante el procedimiento según la invención, que permite obtener el ácido 7- [D- α -amino-(4-hidroxifenil)-acetamido] -3-metil-3-cefem-4-carboxílico con rendimientos elevados, en estado de alta pureza y con una técnica sencilla y de fácil realización.

Según la invención, el compuesto (I) se obtiene por reacción del anhídrido mixto de un ácido D- α - [(2-alcoxicarbonil-1-metil-vinil)amino] -2-(4-trimetilsililoxi-fenil)-acético (IV) con el trimetilsililéster del ácido 7-(N-trimetilsilil-amino)-desacetoxi-cefalosporánico (V), según el esquema que se representa a continuación:



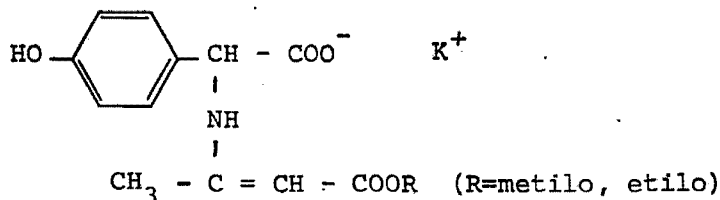
25



(VI)

5 En tal esquema, R y R', que pueden ser iguales o diferentes entre sí, representan grupos alquílicos inferiores, con preferencia metilo o etilo.

El producto intermedio (IV) se obtiene sin dificultad alguna, y con altos rendimientos, a partir de la D-4-hidroxi-
 10 fenilglicina, cuya sal potásica es convertida, por reacción con acetacetato de alquilo (en la práctica de metilo o de etilo), en la denominada "Sal de Dana", donde la función amínica de la fenilglicina está protegida en forma de enamina:



(VII)

El compuesto (VII) es luego trimetilsililado al oxígeno fenólico, por ejemplo mediante trimetilclorosilano en presencia de
 20 una base terciaria, tal como la trietilamina. La sililación se efectúa en ausencia de agua, empleando adecuadamente acetonitrilo anhidro como disolvente. El mismo disolvente puede ser empleado también para la etapa sucesiva, es decir la preparación del anhídrido mixto, que se verifica haciendo
 25 reaccionar el trimetilsililoxiderivado de (VII) con un

clorocarbonato alquílico, preferentemente con clorocarbonato de metilo o de etilo, a temperaturas ventajosamente comprendidas entre -40 y -10°C, y preferiblemente en presencia de una cantidad catalítica de una amina terciaria, por ejemplo
5 N,N-dimetil-bencilamina.

Una ventaja del proceso según la invención consiste en el hecho de que el aislamiento del anhídrido mixto (IV) así obtenido es superfluo; la solución de reacción que lo contiene es, en efecto, directamente empleada para la reacción arriba
10 descrita con el otro producto intermedio (V).

Este último se prepara, a su vez, de manera sencilla y con rendimientos elevados, por tratamiento del ácido 7-amino-desacetoxi-cefalosporánico con un agente sililante, por ejemplo hexametildisilazano, en un disolvente inerte. También en este
15 caso se presta bien como disolvente el acetonitrilo anhidro.

La reacción entre (IV) y (V) puede efectuarse simplemente reuniendo las dos soluciones en las cuales han sido preparados los dos reactivos.

En otras palabras, ni siquiera el producto intermedio (V) debe ser aislado, lo cual constituye una ulterior ventaja del
20 procedimiento según la invención. La reacción entre (IV) y (V) se verifica a temperaturas comprendidas entre -50 y 0°C. El producto (VI) es en realidad aislado en estado de sal sódica. A tal fin, la mezcla de reacción, filtrada, es tratada con una
25 cantidad equivalente de un carboxilato sódico, convenientemente de 2-etilhexanoato de sodio. La sal sódica del ácido 7- β [2- [2-(2-metoxicarbonil-1-metil-vinil)amino] -2-(4-hidroxifenil)acetamido] -3-metil-3-cefem-4-carboxílico así

obtenida, separada por filtración, lavada y secada, es luego sometida a hidrólisis ácida para eliminar el grupo protector de la función amínica; de la solución de hidrólisis se precipita finalmente el ácido 7- [D- α -amino-(4-hidroxifenil)-acetamido] -3-metil-3-cefem-4-carboxílico mediante regulación del pH al punto isoeléctrico del ion híbrido (aproximadamente pH 4,8).

La susodicha hidrólisis de la función enamínica se efectúa preferentemente con ácido metansulfónico, a temperaturas comprendidas entre 0 y 50°C, en ambiente acuoso-orgánico. Se presta bien para esta reacción una mezcla de acetonitrilo y agua.

La invención quedará ahora ilustrada más detalladamente por el siguiente ejemplo, el cual no debe considerarse sin embargo como limitativo de la invención.

EJEMPLO

A una solución de 17,1 g (0,169 moles) de trietilamina en 225 ml de acetonitrilo se adicionan 51,3 g (0,169 moles) de sal potásica anhidra de la enamina de la D-4-hidroxifenilglicina con acetato de metilo.

A la mezcla con agitación se adicionan, a una temperatura comprendida entre + 30° y + 40°C, 18,3 g (0,169 moles) de trimetilclorosilano.

La mezcla es agitada en ambiente protegido de la humedad a + 30°C durante 30 minutos, luego se refrigera a -35° y se adicionan 0,75 ml de N,N-dimetil-bencilamina y sucesivamente 18,3 g (0,169 moles) de etilo cloro carbonato.

Una vez finalizada la adición, la suspensión inicialmente

densa se hace fluida por la transformación de la sal insoluble en la 4-hidroxi-fenilglicina (protegida como enamina) en el anhídrido mixto sililado soluble.

5 Durante esta adición, la temperatura de la mezcla de reacción sube a aproximadamente -30°C y es sucesivamente llevada a -40°C .

Simultáneamente se prepara una solución de ácido 7-amino-desacetoxi-cefalosporánico sililado al nitrógeno amínico y al carboxilo. A tal fin se forma una suspensión de 10 32,1 g (0,15 moles) de ácido 7-amino-desacetoxi-cefalosporánico en 225 ml de acetonitrilo y se adicionan 31,5 ml de hexametildisilazano. La mezcla es calentada a $65^{\circ}\text{--}70^{\circ}\text{C}$ durante 10 minutos en ambiente protegido de la humedad y se alcanza una solución límpida. La solución es luego refrigerada hasta 15 el inicio de la cristalización.

La solución fría (-20°C) del ácido 7-amino-desacetoxi-cefalosporánico es adicionada a la solución fría (-40°C) del anhídrido mixto de la 4-hidroxi-fenilglicina (protegida como enamina) preparada según las indicaciones precedentes. Durante 20 tal adición, la temperatura de la mezcla sube hasta aproximadamente -30°C .

A continuación, la temperatura de la mezcla de reacción se deja subir hasta 0°C durante aproximadamente 2 horas. Se filtra con adición de dicalite y se lava con acetonitrilo. El 25 filtrado es calentado a 35°C , adicionándose al mismo, bajo agitación, 24,9 g (0,15 moles) de 2-etilhexanoato de sodio en 75 ml de isobutanol.

La cristalización del producto constituido por la sal

sódica del ácido 7 β - [2-(2-metoxicarbonil-1-metilvinil-amino)-2-(4-hidroxi-fenil)-acetamido] -3-metil-3-cefem-4-carboxílico comienza al cabo de algunos minutos y se completa por permanencia de aproximadamente 2 horas a temperatura ambiente.

5 Se filtra el producto, se lava con acetonitrilo y después con éter etílico anhidro. Después de secado bajo vacío se obtienen 48,5 g de producto, que son adicionados a 80 ml de una mezcla acetonitrilo/agua (5:1). A la solución obtenida se adiciona ácido metansulfónico al 70 % hasta un pH = 7.

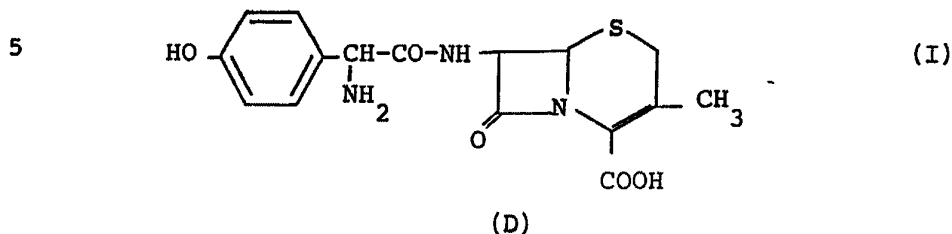
10 Se lleva la temperatura a 50°, se ceba con algunos cristales de producto final y se baja el pH a 4,5 con ácido metansulfónico al 70 %.

Se deja enfriar la mezcla durante 3 horas a + 10°, se filtra, se lava con mezcla acetonitrilo/agua (5:1). Se seca al aire y se obtienen 37 g de ácido 7- [D- α -amino- α -(4-hidroxifenil)-acetamido] -3-metil-3-cefem-4-carboxílico. Punto de fusión 210°C dec.

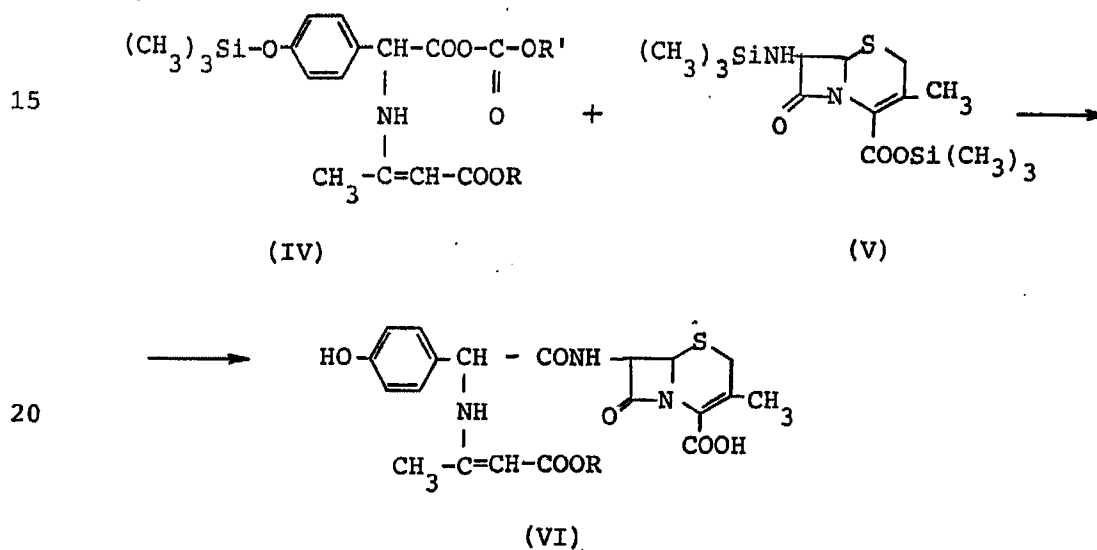
20 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de ponerlo en práctica, se hace constar que todo cuanto no altere, cambie o modifique su principio fundamental puede quedar sometido a variaciones de detalle. También se hace constar que esta invención corresponde a la descrita en la Solicitud de Patente Nº 20779 A/78, depositada en Italia en 1 de Marzo de 1978, cuya prioridad se reivindica de acuerdo con los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo esencial y por lo que se solicita Patente de Invención, por veinte años, lo que queda resumido en las siguientes reivindicaciones:

REIVINDICACIONES

1^a.- Procedimiento para la preparación del ácido
7- [D- α -amino-(4-hidroxifenil)-acetamido]-3-metil-3-cefem-
4-carboxílico, particularmente de fórmula



caracterizado porque se hace reaccionar el anhídrido mixto
10 de un ácido D- α - [(2-alcoxicarbonil-1-metil-vinil)amino]-2-(4-trimetilsililoxi-fenil)-acético (IV) con el trimetil-sililéster del ácido 7-(N-trimetilsilil-amino)-desacetoxi-cefalosporánico (V), según el esquema:



donde R y R', iguales o diferentes entre sí, representan
residuos alquílicos inferiores, preferentemente metilo o
25 etilo, y porque el producto de reacción (VI), aislado como

sal sódica, es finalmente sometido a hidrólisis ácida a fin de liberar la función amínica del grupo enamínico que la protege.

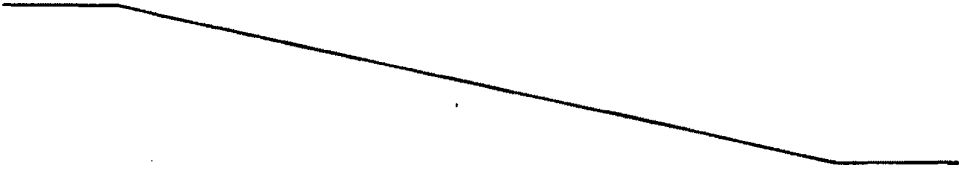
5 2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque la reacción entre (IV) y (V) se lleva a cabo reuniendo directamente las soluciones en las cuales los dos reactivos han sido preparados por silylación de la sal potásica del ácido D- α -[(2-alcoxi-carbonil-1-metil-
10 vinil)amino]-2-(4-hidroxifenil)-acético y, respectivamente, del ácido 7-amino-desacetoxi-cefalosporánico, sin que los propios reactivos sean aislados.

 3^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizado porque como disolvente de reacción se elige acetonitrilo anhidro.

15 4^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a a 3^a, caracterizado porque la reacción entre (IV) y (V) se lleva a cabo a temperaturas comprendidas entre -50 y 0°C.

 5^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a a 4^a, caracterizado porque la hidrólisis de la función enamínica
20 se efectúa con ácido metansulfónico, en ambiente constituido por acetonitrilo acuoso, a temperaturas comprendidas entre 0 y 50°C.

 6^a.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL ACIDO 7- [D- α -AMINO-(4-HIDROXIFENIL)-ACETAMIDO]-3-METIL-3-CEFEM-4-CARBOXILICO,



tal y como queda descrito y reivindicado en la presente memoria que consta de diez hojas mecanografiadas por una sola cara.

BARCELONA, 28 de Febrero de 1979.

MEDEA RESEARCHES S.r.l.
P.P.
J. M. GOMEZ-ACEBO Y POMBO
p. p. Fdo. E. Ferregüela Colón

