

402990

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C	
CLASE	_____
SUBCLASE	_____



1973

402990

Int. Cl.:	<i>C07D//A61K</i>
_____	
_____	

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

a favor de

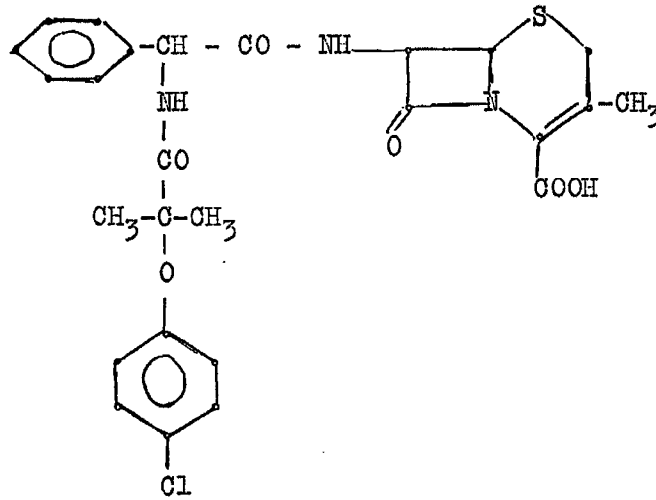
LABORATORIO FARMACEUTICO QUIMICO-LAFARQUIM S.A., de nacionalidad española, residente en Madrid, Avda. de Aragón nº 18, por: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UNA NUEVA CEFALOSPORINA Y SUS SALES NO TOXICAS"

Memoria Descriptiva

Esta invención se refiere a la preparación de la p-clorofenoxiisobutirilcefalexina y sus sales que tienen actividad antibiótica. Por consiguiente la invención proporciona un procedimiento para la preparación de la p-clorofenoxiisobutirilcefalexina de fórmula:



10



15

y sus sales no tóxicas que comprenden las sales metálicas como las de sodio, potasio, calcio y aluminio; de amonio y amonio substituido, por ejemplo las sales de aminas no tóxicas como las trialcoilaminas, la trietilamina, la procaína, la dibencilamina.

20

La p-clorofenoxyisobutirilcefalexina es un sólido blanco soluble en disolventes orgánicos, como acetato de etilo, acetona, metil etil cetona, isopropanol, etc, que descompone al fundir a 207 $\pm$  C.

25

Su espectro I.R. presenta bandas características a 3.300  $\text{cm}^{-1}$ , 1.770  $\text{cm}^{-1}$ , 1.660  $\text{cm}^{-1}$ , 1.630  $\text{cm}^{-1}$ , 1.230  $\text{cm}^{-1}$ , que corresponden a las vibraciones de los grupos N-H, carbonilo,  $\beta$ -lactama, carbonilo del grupo amido secundario y grupo éter.

Una solución de la p-clorofenoxyisobutirilcefalexina en  $\text{CO}_2\text{HNa}$  al 3% presenta una banda única a 268  $\text{m}\mu$ .



30

La p-clorofenoxiisobutirilcefalexina es una nueva cefalosporina que se muestra eficaz en el tratamiento de determinadas enfermedades infecciosas causadas por bacterias. Es efectiva en infecciones causadas tanto por bacterias gram-positivas, como por gram-negativas, encontrándose que las C.M.I. frente a gérmenes gram-positivos son superiores a las que muestran frente a los gram-negativos.

35

Debido a su resistencia a la penicilinasa se muestra igualmente activa frente a Staphylococcus aureus resistentes o no a la penicilina. Es activo frente a distintas cepas de: E. Coli, Proteus, Staphylos streptococcus, mostrando se inactivo frente a Pseudomonas.

40

Su toxicidad es bastante baja, comparable a la de las penicilinas semisintéticas.

45

Su liposolubilidad hace que se acumule preferentemente en los tejidos grasos y es debido a esta propiedad donde radica su interés, pues la hace especialmente eficaz en el tratamiento de infecciones bacterianas del árbol respiratorio.

50

La p-clorofenoxiisobutiril cefalexina prevista por la invención puede prepararse por reacción de la cefalexina en medio bicarbonato sódico-agua a pH=9, al que se añade un disolvente orgánico con objeto de hacer el medio de reacción homogéneo, tal como acetona, con cloruro de p-clorofenoxiisobutirilo a bajas temperaturas.



55

La p-clorofenoxiisobutiril cefalexina puede aislarse del medio de reacción acidulando hasta pH= 3 con un ácido inorgánico y extrayendo con acetato de etilo el antibiótico.

60

La p-clorofenoxiisobutiril cefalexina puede prepararse también a partir de otros derivados activos del ácido distintos del halogenuro de alquilo, tales como la azaída, el anhídrido, el anhídrido mixto ó un intermedio activo formado a partir del ácido y de una carbodiimida ó un carbodiimidazol.

65

Los ejemplos siguientes, no limitativos, ilustran la invención.

Ejemplo 1

70

A una solución enfriada con hielo de 3'4 g. (0'01 mol) de cefalexina en 100 ml. de agua que contengan 2'1 g. (0'03 moles) de bicarbonato sódico, se añaden 6'51 gr. (0'03 moles) de cloruro de p-clorofenoxiisobutirilo en 50 ml. de acetona seca. Se agita la solución noventa minutos manteniendo la temperatura a 6º C.

75

Pasado este tiempo se lava la solución dos veces con 50 ml. de éter sulfúrico. Se añaden 50 ml. de acetato de etilo a la solución acuosa y se lleva a pH=3 con  $SO_4H_2$  5M.

Se separa la capa de acetato de etilo y se extrae nuevamente con otra porción igual.

Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad.



80                   Queda un residuo sólido, blanco amarillento que  
es el producto buscado.

Ejemplo 2

85                   A una suspensión de la sal sódica de cafalexina  
3,4 g. (0'001 mol) en 100 ml. de agua-tetrahidrofurano (1:1)  
se añade 2'06 g (0'001 mol) una solución de NN'diciclohexil  
carbodiimida en 30 ml. de tetrahidrofurano u otro disolvente  
apropiado y 100 ml. de una suspensión de 2'14 g. (0'001 mol)  
de ácido p-clórofenoxiisobutírico en un disolvente inerte.  
La mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente,  
90                   se diluye con agua y filtra para eliminar la diciclohexilurea  
formada.

                  Se añade 100 ml. de acetato de etilo a la solución  
acuosa y se lleva a pH=3 con  $\text{SO}_4\text{H}_2$  5M. La capa orgánica se  
separa, se seca con sulfato magnésico y se evapora a sequedad  
95                   a temperaturas no superiores a 35° C. El sólido blanco ama-  
rillento resultante es el producto buscado.

Ejemplo 3

100                  En un matraz de dos bocas provisto de agitador y  
embudo de adición se dispone una solución de 3,2 g (0'015  
moles) de ácido p-clorofenoxiisobutírico y 1'51 g (0'015 mo-  
les) de trietilamina en 40 ml. de acetona seca.

                  Se enfría a -10° C y se añaden gota a gota 1'62 g.  
(0'015 moles) de cloroformiato de etilo.

                  La mezcla resultante se agita a esa temperatura

- 6 - 402990



105 durante 20 minutos. Pasados éstos se añade de golpe una solución de 3'4 g. (0'01 mol) de cefalexina y 1 g. (0'01 mol) de trietilamina en 30 ml. de agua.

Se mantiene la agitación a 0º C. durante una hora mientras se desprende el dióxido de carbono y 20 minutos más a temperatura ambiente.

110

Se añade seguidamente 1'1 g. (0'013 moles) de  $\text{CO}_2\text{HNa}$  en 70 ml. de agua de hielo.

La solución clara se extrae dos veces con 60 ml. de éter sulfúrico frío.

115

La solución acuosa se lleva a pH=3 con  $\text{SO}_4\text{H}_2$  5M y se extrae dos veces con 60 ml. de acetato de etilo.

Se reúnen los extractos orgánicos y se secan con  $\text{SO}_4\text{Mg}$  anhidro.

120

Se filtra y evapora a sequedad la solución quedando un residuo blanco amarillento que es el producto buscado.

#### Ejemplo 4

125

A una solución de 5'4 g. (0'01 mol) de p-clorofenoxiisobutiril cefalexina, obtenida según los ejemplos citados anteriormente, en acetona, éter sulfúrico u otro disolvente inerte apropiado se añade lentamente y con agitación 0'01 mol de la base correspondiente en isopropanol u otro disolvente apropiado.

La sal correspondiente se aísla precipitándola por adición de éter sulfúrico ó hexano. Así en el caso de



130 las sales sódicas o potásicas se utiliza una solución de  
 2-metil hexanoato sódico ó potásico en n-butanol al 50%,  
 obteniéndose la p-clorofenoxiisobutirilcefalexina sódica  
 ó potásica.

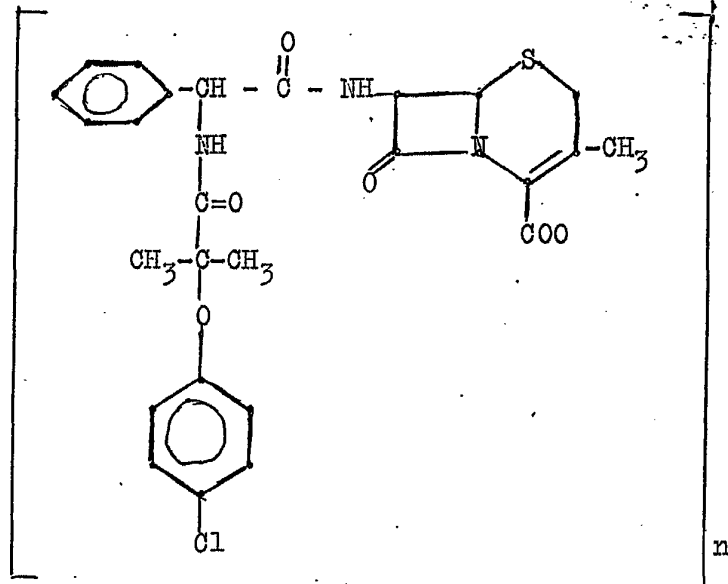
135 En el caso de aminas substituidas, trialcoilami-  
 nas, trietilamina, procaina, dibencilamina ó N-N'-dibencil  
 etilendiamina se utiliza una solución de la base en éter  
 sulfúrico seco que se añade lentamente sobre la solución de  
 p-clorofenoxiisobutirilcefalexina precipitando la sal corres-  
 pondiente.

140

REIVINDICACIONES

1) .- Procedimiento de obtención de una nueva ce-  
 falosporina y sus sales no tóxicas de fórmula general :

145



150

donde X y n pueden ser :




44770



402990

155

160

X	n
Na <sup>+</sup>	1
K <sup>+</sup>	1
Ca <sup>2+</sup>	2
Al <sup>3+</sup>	3
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	1
(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sup>+</sup>	1
NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> -  - COOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> - CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1
CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2
CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	

caracterizada por hacer reaccionar la sal sódica de cefalexina y el cloruro de p-clorofenoxiisobutirilo en medio acuoso a temperaturas comprendidas entre 5 y 15º C.

165

2).- Procedimiento de obtención de una nueva cefalosporina: la p-clorofenoxiisobutirilcefalexina caracterizado por partir del ácido p-clorofenoxiisobutirico y cefalexina, usando dicitclohexilcarbodiimida como agente condensante.

170

3).- Procedimiento de obtención de una nueva cefalosporina: la p-clorofenoxiisobutirilcefalexina caracterizada por partir de un anhídrido mixto del ácido p-clorofenoxiisobutirico y cefalexina.

4).- Procedimiento de obtención de las sales no tó





1973

175

xicas de una nueva cefalosporina: la p-clorofenoxiisobuti  
rilcefalexina, que comprenden las sales metálicas como las  
de sodio, potasio, calcio y aluminio, de amonio y aminos  
substituidas no tóxicas como las trialcoilaminas, trietila  
mina, procaina, dibencilamina, N-N'-dibenciletilendiamina,  
caracterizado por partir de la p-clorofenoxiisobutirilcefa  
lexina y de la base correspondiente en un disolvente apro-  
piado.

180

5).- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UNA NUEVA CE-  
FALOSPORINA Y SUS SALES NO TOXICAS"

185

Esta memoria consta de 9 hojas foliadas y mecano-  
grafiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 19 de mayo de 1972