

Int. Cl.²: C07D // A61K



1974

415442

415442

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

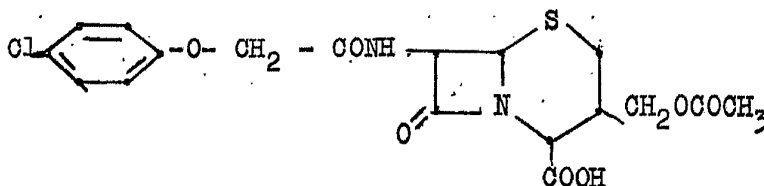
a favor de

LABORATORIO FARMACEUTICO QUIMICO-LAFARQUIM, S.A., de naciona
lidad española, residente en Madrid, Avda. de Aragón nº 18
por: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN NUEVO DERIVADO DEL ACI
DO 7-AMINOCEFALOSPORANICO".

Memoria descriptiva

Esta invención se refiere a la preparación de la al
fa-(p-clorofenoxi) acetil cefalosporina y sus sales que tienen
actividad antibiótica. Por consiguiente la invención proporcio
na un procedimiento para la preparación del ácido p-clorofeno
xiacetamido cefalosporánico de formula:

5



415442



10 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 trialcosilaminas, la trietilamina, la procaina, la dibencilamina.

15 El ácido alfa(p-clorofenoxi) acetil cefalosporánico es un sólido blanco, soluble en disolventes orgánicos, como acetato de etilo, acetona, metil etil cetona, isopropanol, etc. que descompone al fundir a 194^o C.

20 Su espectro I.R. presenta bandas características a 3.500-3.250 cm^{-1} , 1750 cm^{-1} , 1670 cm^{-1} , 1630 cm^{-1} , 1230 cm^{-1} , que corresponden a las vibraciones de los grupos N-H carbonilo del β -lactama, carbonilo del grupo carboxilo y grupo eter.

Una solución de ácido p-clorofenoxi acetil cefalosporánico en CO_2HNa al 3% presenta una banda única a 263 μ .

25 La p-clorofenoxiacetilcefalosporina es una nueva cefalosporina semisintética que se muestra eficaz en el tratamiento de determinadas enfermedades infecciosas causadas por bacterias, especialmente a las causadas por estafilococos resistentes o no a la penicilina.

Su toxicidad es bastante baja comparable a la de otras cefalosporinas semisintéticas.

30 La p-clorofenoxiacetil cefalosporina prevista por la invención puede prepararse por reacción del ácido 7-aminocefalosporánico en medio bicarbonato sódico-agua a pH = 8, al que se

415442¹⁴



35 añade un disolvente orgánico con objeto de hacer el medio de reacción homogéneo, tal como acetona, con cloruro de p-cloro fenoxiacetil a bajas temperaturas.

La p-clorofenoxiacetilcefalosporina puede aislarse del medio de reacción acidulando hasta pH = 2 con un ácido inorgánico y extrayendo con acetato de etilo el antibiótico.

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

45 Los ejemplos siguientes no limitativos, ilustran la invención.

Ejemplo 1

A una solución enfriada con hielo de 2,7 g (0,01 mol) de ácido 7 aminocefalosporánico en 100 ml. de agua que contengan 2,1 grs. (0,03 moles) de bicarbonato sódico, se añaden 3 50 gs. (0,015 moles) de cloruro de p-clorofenoxiacetilo en 50 ml. de acetona seca. Se agita la solución noventa minutos manteniendo la temperatura a 62 C.

55 Pasado este tiempo se lava la solución dos veces con 50 ml de eter sulfúrico.

Se añaden 50 ml. de acetato de etilo a la solución acuosa y se lleva a pH = 2 con una solución de ácido fosfórico.

Se separa la capa de acetato de etilo y se extrae nue



vamente con otra porción igual.

60 Se reúnen los extractos orgánicos; se secan con sulfato sódico anhidrido y se neutraliza con 2 etilhexanoato sódico en n-butanol.

Se filtra el precipitado y seca.

65 Puede recristalizarse disolviendolo en agua y precipitandolo con acetona.

Ejemplo 2

70 A una suspensión de sal sódica del ácido 7 amino cefalosporánico 2,94 (0,01) mol en 100 ml. de agua: tetrahydrofurano (1:1), se añaden 2,06 g (0,01) mol de una solución de NN dicitclohexilcarbodiimida en 30 ml de tetrahydrofurano u otro disolvente apropiado y 100 ml. de una suspensión de 1,86 gs. (0,01 mol) de ácido p-clorofenoxiacético en un disolvente inerte.

75 La mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, se diluye con agua y filtra para eliminar la dicitclohexilurea formada.

80 Se añaden 100 ml de acetato de etilo a la solución acuosa y se lleva a pH = 2 con SO_4H_2 5 M. La capa orgánica se separa, se seca con sulfato magnésico y se evapora a sequedad a temperaturas no superiores a 35° C. El sólido blanco amarillento resultante es el producto buscado.

Ejemplo 3

En un matraz de dos bocas provisto de agitador y em-

415442



85 budo de adición, se dispone una solución de 2,8 g (0,15 moles)
de ácido p-clorofenoxiacético y (0,015 moles) 2,1 ml de Et₃N
en 40 ml de acetona seca.

Se enfria a -10° C y se añaden gota a gota 1,62 gs.
(0,015 moles) de cloroformiato de etilo.

90 La mezcla resultante se agita a esa temperatura du-
rante 20 minutos. Pasados estos se añade de golpe una solución
de 2,7 gs. (0,01 mol) de ácido 7 aminocefalosporánico y 1 g.
(0,01 mol) de trietilamina en 30 ml. de agua.

95 Se mantiene la agitación a 0° C durante una hora mien-
tras se desprende el dióxido de carbono y 20 minutos más a tem-
peratura ambiente. Se añade seguidamente 1,1 gs (0,013 moles)
de CO₃HN₃ en 70 ml. de agua de hielo.

La solución clara se extrae dos veces con 60 ml. de
eter sulfúrico frio.

100 La solución acuosa se lleva a pH = 2 con SO₄ H₂ 5 M y
se extrae dos veces con 50 ml de acetato de etilo.

La capa orgánica se lava con agua y se seca con sulfato
magnésico.

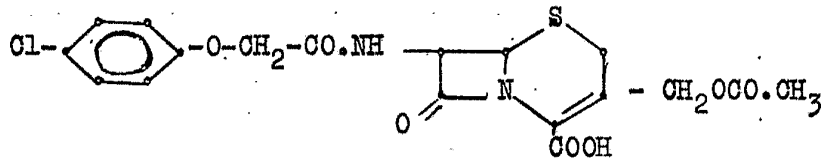
105 La solución se neutraliza con 2-etilhexanoato sódico
en *n*-butanol. El precipitado se filtra y seca a vacío. Puede
recristalizarse disolviendo en agua y precipitando con isopro-
panol.



REIVINDICACIONES

1).- Procedimiento de obtención de alfa-(p-clorofenoxi)acetil cefalosporina de fórmula:

110



caracterizado porque los productos reaccionantes son el cloruro de alfa-(p-clorofenoxi) acetilo y el ácido 7-aminocefalosporánico en medio acuoso básico, obteniéndose como producto de reacción la alfa-(p-clorofenoxi)acetil cefalosporina.

115

2).- Procedimiento de obtención de alfa-(p-clorofenoxi) acetil cefalosporina caracterizado porque los productos reaccionantes son el ácido alfa-(p-clorofenoxi) acético y el ácido 7 aminocefalosporánico, utilizándose dicitclohexil carbodiimida u otra imida como agente condensante, obteniéndose como producto de reacción la alfa-(p-clorofenoxi) acetil cefalosporina y dicitclohexil urea.

120

3).- Procedimiento de obtención de la alfa-(p-clorofenoxi)acetil cefalosporina caracterizado porque los productos reaccionantes son el anhídrido mixto obtenido por reacción del ácido alfa-(p-clorofenoxi) acético y el cloroformiato de etilo y el ácido 7-aminocefalosporánico, obteniéndose como productos de reacción la alfa-(p-clorofenoxi) acetil cefalosporina y anhídrido carbónico.

125

130

- 7 - 415442



4).- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN NUEVO DERIVADO DEL ACIDO 7-AMINOCEFALOSPORANICO".

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

Madrid, 1 de Junio de 1973

ba

MM