

419124



419124

Int. Cl.: CO7D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

Correspondiente a una PATENTE DE INVENCION por veinte años.

A favor de

JUSTE, S.A. QUIMICO-FARMACEUTICA, de nacionalidad española.

Residente en MADRID.-Francisco Navacerrada, 62

p o r :

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DEL ACIDO 7-(D-2-AMINO-2)
(1,4-CICLOHEXADIENIL) ACETAMIDO) DESACETOXICEFALOSPORÁNICO"

419124

27 SET

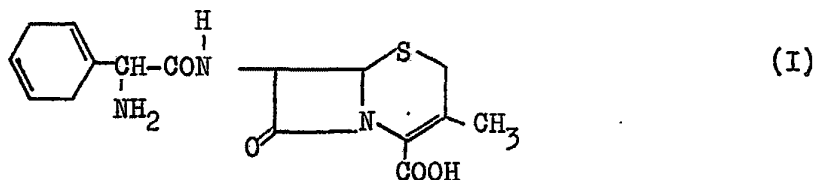


El aislamiento y posterior producción industrial del ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA) y del ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico (7-ADCA) ha permitido, lo mismo que ocurrió en el caso de las penicilinas después del aislamiento del ácido 6-aminopenicilánico (6-APA), la obtención de cefalosporinas semisintéticas, muchas de las cuales se están utilizando actualmente en terapéutica, como por ejemplo cefalotina y cefaloridina.

Por otro lado, la obtención del 7-ADCA a partir de penicilinas por un procedimiento sencillo, ha hecho más asequible este ácido y ha aumentado el interés de obtener nuevas cefalosporinas semisintéticas derivadas de él. Su derivado más conocido, la cefalexina, posee propiedades farmacológicas muy interesantes. Es un bactericida de amplio espectro virtualmente idéntico al de las otras cefalosporinas y es resistente al jugo gástrico.

La cefalexina es una desacetoxicefalosporina que tiene como sustituyente en el carbono 7. la D- β -Fenilglicina. El compuesto cuyo procedimiento de obtención vamos a describir, varía respecto a la cefalexina en que el sustituyente en el carbono 7 es D - 2 (1,4-Ciclohexadienil) glicina. Es una nueva desacetoxicefalosporina semisintética cuya actividad antibiótica es muy potente. En la tabla que se adjunta se recogen los resultados obtenidos de su actividad antibiótica con respecto a varios gérmenes en comparación con los obtenidos utilizando cefaloridina.

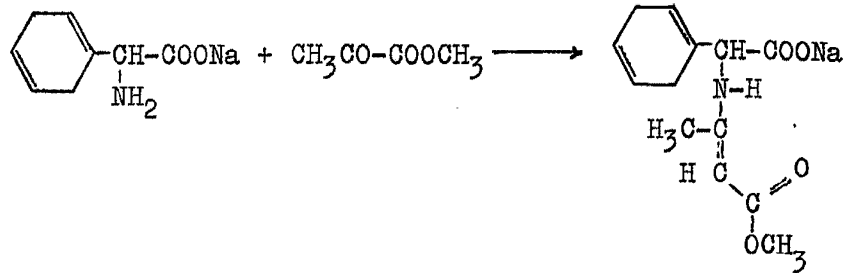
Este compuesto tiene la siguiente estructura química:



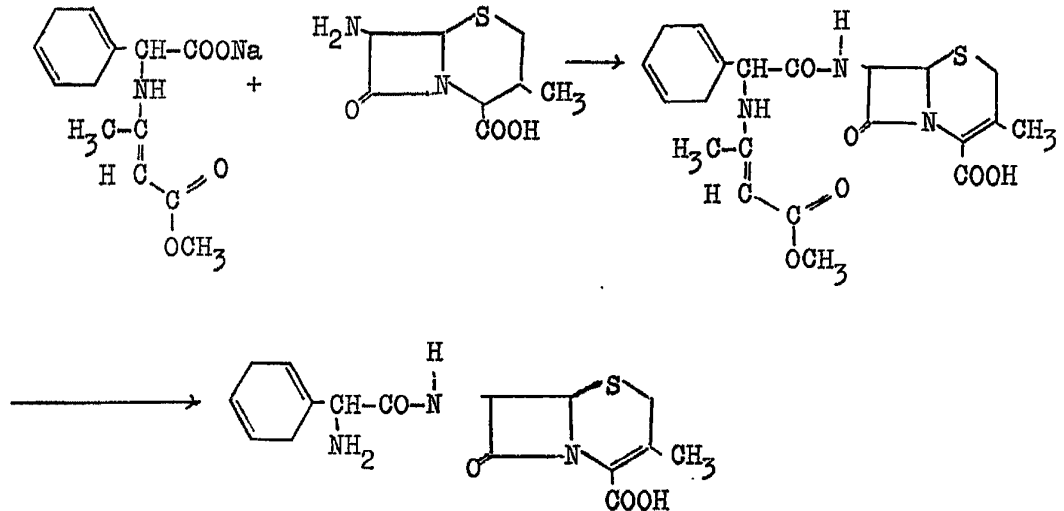


Su obtención se realiza de la siguiente manera:

Se hace reaccionar la sal sódica de D - 2 (1,4-Ciclohexadienil) glicina con acetoacetato de metilo para obtener la enamina correspondiente



30.- Esta enamina se hace reaccionar con el ácido 7 - aminode-sacetoxicefalosporánico e hidrolizando, se obtiene el compuesto I, objeto de esta patente.



El procedimiento de obtención queda completamente descrito en el siguiente:

E J E M P L O

35.- En un matraz con su correspondiente condensador de reflujo, y agitador se ponen 2 g. de sódio, mientras se enfría exteriormente con un baño de hielo, se van añadiendo 250 ml. de metanol anhidro, se sigue enfriando mientras la reacción es muy fuerte y finalmente se deja que reaccione a la temperatura ambiente



40.- hasta que el sodio desaparezca. A la solución caliente se añaden 15 g. de D-2 (1,4-Ciclohexadienil) glicina que se disuelven.

Se añaden a continuación 12 ml. de acetoacetato de metilo y se tiene a reflujo durante 1 hora.

Se elimina el metanol a vacío evaporando hasta sequedad, 45.- se añaden 250 ml. de benceno y se concentra a vacío hasta pequeño volumen. Se deja cristalizar en su refrigerador. Se filtra y se seca obteniéndose 21 g. de (II) P.F. 68-70°.

Una solución de 2, 1 ml. de cloroformiato de etilo en 70 ml. de acetona conteniendo 3 gotas de N-metilmorfolina se enfría 50.- a - 10°. Con agitación se añaden 6 g. de (II) y la temperatura se mantiene a - 10° durante 30 minutos.

Por otro lado, se prepara una disolución de 6'3 g. de 7-ADCA en 30 ml. de agua, enfriando y añadiendo trietilamina para llevarlo a pH =8, se adicionan a continuación 30 ml. de acetona. 55.- Esta solución se adiciona a la anterior con agitación y manteniendo la temperatura entre 0 y - 10° durante 1 hora.

Se filtra y se elimina la acetona por evaporación a vacío.

A la solución acuosa resultante se le añaden 10 ml. de ácido fórmico. Se filtra y se evapora a sequedad. El residuo se 60.- trata con éter etílico y se filtra.

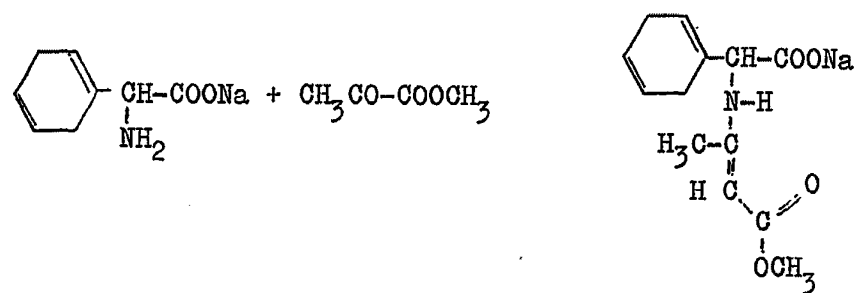
El producto se disuelve en 500 ml. de agua y se trata con 30 g. de Lewatit MP 62 con agitación. Se trata con 2 g. de carbón activo y se filtra. Se concentra a pequeño volumen y se añaden 200 ml. de etanol. Se deja que cristalice en refrigerador.

65.- Se filtra y se seca. Se obtiene 6'6 g. de (I) en forma de hidrato. P.F. 142-143°. $C_{16}H_{19}N_3O_4 \cdot H_2O$.
Peso molecular = 367.

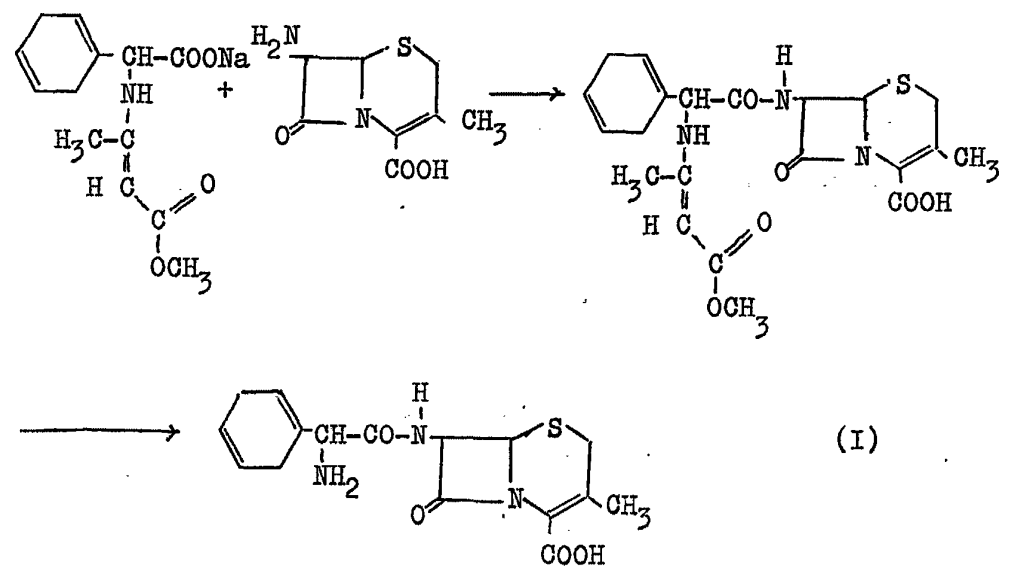


REIVINDICACIONES

1ª).- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DEL ACIDO 7-(D-2-AMINO-2) (1,4 - CICLOHEXADIENIL) ACETAMIDO) DESACETOXICEFALOSPORANICO" caracterizado por promover la reacción de la sal sódico de D - 2 (1,4-Ciclohexadienil) glicina con acetoacetato de metilo para obtener la enamina correspondiente



75.- haciendo, a su vez, reaccionar dicha enamina con el ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico e hidrolizando, con lo que se logra el compuesto del siguiente esquema:



2ª).- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DEL ACIDO 7-(D-2-AMINO-2) (1,4 - CICLOHEXADIENIL) ACETAMIDO) DESACETOXICEFALOSPORANICO".

La presente memoria descriptiva consta de seis hojas folia-



419124

- 6 -



das y mecanografiadas por una sola cara, componiendo un total de ochenta y dos líneas, incluidas las presentes.

Madrid, 27 de Septiembre de 1.973.-

JOSE M. TOLO
p.p.

Edo. Andrés Borgez

~~8~~

419124



T A B L A

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DEL COMPUESTO: 7-(D-2-amino-2) (1,4-ciclo-
hexadienil acetamido) DESACETOXICEFALOSPORANICO (A), EN COMPARACION
CON LA CEFALORIDINA (B)

	A		B	
	CMI MCG./ml.	D.E.50 mg./kg.	CMI mcg.ml.	D.E.50 mg./kg.
Streptococcus piogenes	0'04	5'6 (3'1-8'7)	0'01	0'60 (0'40-0'90)
Staphilococcus aureus Pen-S	3'2	17 (13-25)	0'06	2'9 (1'3-7'4)
Staphilococcus aureus Pen-R	18'7	90 (72-110)	11'2	2'6 (1'5-3'8)
Escherichia coli	9'1	37 (32-46)	2'6	21 (11-42)
Klebsiella pneumoniae	9'4	120 (70-214)	2'7	95 (65-145)

CMI = Concentración mínima inhibidora; D.E.50 = Dosis eficaz media.

Pen-S = penicilina sensible; Pen-R = penicilina resistente.