



- 5 75

Int. Cl. C07D, A61K

425599

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

a favor de

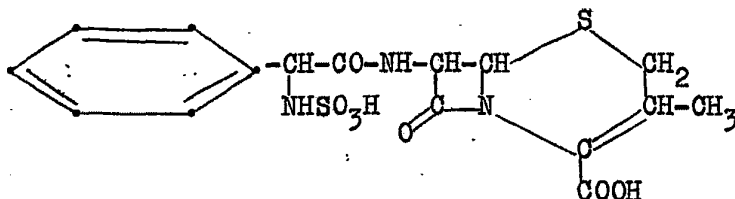
LABORATORIO FARMACEUTICO QUIMICO-LAFARQUIM, S.A., de nacionalidad española, residente en Avda. de Aragón, 18, Madrid, por: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UNA NUEVA CEFALOSPORINA SEMISINTETICA Y SUS SALES".

Memoria descriptiva

Esta invención se refiere al procedimiento de obtención de un nuevo agente antibacteriano y sus sales farmacológicamente aceptables de fórmula:



5.



10.

Este nuevo agente antibacteriano es especialmente útil en el tratamiento de infecciones causadas por Pseudomonas y otras bacterias gram-negativas.

15.

Estos compuestos pueden existir en sus dos formas epímeras "D" y "L". El campo de la invención incluye el procedimiento de obtención de ambos epímeros así como la mezcla de ellos, manifestando todos los compuestos citados, actividad terapéutica.

20.

Incluye también el procedimiento de obtención de las sales farmacológicamente aceptables, tales como sódica, aluminica, potásica, cálcica, magnésica amónica y sales de amonio sustituidas como procaina dibencil amina, trietilamina, N,N'-dibenciletildiamina, etc.

25.

Los productos relativos a la invención manifiestan una resistencia a la destrucción por penicilinas por lo que muestran actividad frente a gérmenes productores del enzima citado, por tanto son de utilidad en el tratamiento de enfermedades, tanto de animales como humanas, causadas por bacterias gram positivas y gram negativas susceptibles al antibiótico.

Pueden ser administrados por vía oral o inyectados



parenteralmente.

30. Para la administración parenteral es preferible la utilización de la sal monosódica o disódica en solución isotónica salina.

35. Los compuestos de la presente invención se preparan por reacción de la cefalexina con un complejo de trióxido de azufre tal como: dimetil - anilina - trióxido de azufre; dimetilformamida - trióxido de azufre; - quinoleina - trióxido de azufre; una trialquilamina de bajo peso molecular con trióxido de azufre; en un disolvente orgánico inerte y en presencia de una amina orgánica a temperaturas comprendidas entre
40. los -20°C y $+50^{\circ}\text{C}$.

45. Las sales farmacológicamente activas pueden obtenerse por reacción de la forma ácida obtenida como se indicó anteriormente con una sal farmacéuticamente aceptable en un disolvente apropiado, preferiblemente agua y a temperaturas no superiores a 10°C .

- La sal monosódica del compuesto objeto de la presente invención es un sólido blanco amarillento que descompone al fundir a 241°C . Es muy soluble en agua e insoluble en disolventes orgánicos.

50. Su espectro ultravioleta en agua, presenta un máximo de absorción a $261\text{ m}\mu$.

Los ejemplos siguientes no limitativos ilustran la invención.



EJEMPLO 1

55. Se dispone de un matraz de 500 c.c. de dos bocas, provisto de agitador mecánico y baño exterior para refrigerar.
- Se colocan 200 ml. de cloruro de metileno seco al que se añaden 2,8-ml (24 m moles) de trietilamina. Se baja la temperatura hasta -10°C . - con un baño de acetona - nieve carbónica y se suspenden 7,2 g. (20 m moles) de cefalexina monohidrato. Se deja agitando diez minutos y se añaden - 4 gr. (23 m moles) del complejo trietilamina - trióxido de azufre, poco a poco, cuidando de que no se eleve la temperatura.
- Se deja subir la temperatura a 20°C . y se deja agitando una hora.
65. Terminado el período de agitación se filtra la solución y se neutraliza con una solución de 10 gr. de 2-etilhexanoato sódico en 30 ml. de butanol.
- Se extrae la solución tres veces con 30 ml de agua.
70. Se vierten los extractos acuosos sobre un recipiente enfriado con hielo hasta alcanzar los 0°C . Se añade ácido acético hasta $\text{pH} = 4,9$ y se deja agitando una hora a 0°C .
- La solución se filtra y se añade sobre 500 ml de acetona helada con agitación precipita un sólido blanco que se filtra y seca.
75. Puede recristalizarse disolviéndolo en la menor cantidad de agua posible y añadiendo isopropanol hasta que comience la precipitación.



80. Se filtra y seca el producto obtenido que seca la sal monosódica del compuesto objeto del presente invento.

EJEMPLO 2

85. 0,1 mol del ácido α-sulfonamido bencilcefalospórico obtenido según se describió en el ejemplo 1 disuelto en 50 ml de agua u otro disolvente apropiado se neutralizan con 0,1 ó 0,2 moles de una base farmacológicamente aceptable soluble en agua u otro disolvente apropiado.

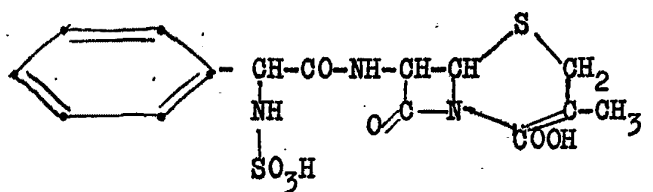
La solución resultante se liofiliza y se obtiene así la monosal o la disal de la α-sulfonamidobencilcefalospolina.

90.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de obtención de una nueva cefalosporina semisintética de fórmula:

95.



100.

caracterizado porque se hace reaccionar el ácido α-aminofenilacetamido de acetoxicefalospórico, con cloruro de sulfonilo en un medio orgánico inerte, tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, cloroformo, tetrahidrofurano, cloruro de metileno con cloruro de sulfonilo en presencia de una base, preferiblemente una base orgánica, como piridina, N-metilpiperidina, trialquilamina, etc., a temperaturas comprendidas entre -20º C y 50º C.



105. 2.- Procedimiento de obtención de una nueva cefalosporina semisintética y sus sales no tóxicas útiles en veterinaria y medicina humana, caracterizado porque se hace reaccionar el ácido α -sulfoaminofenilacetamida de acetoxicefalosporánico, obtenido según la reivindicación 1, con una base farmacéuticamente aceptable en razón de uno o tres moles de base por mol de compuesto, en agua u otro disolvente adecuado.
110. 3.- Procedimiento de obtención de una nueva cefalosporina semisintética y sus sales, según la reivindicación 2, caracterizada porque se emplean como cationes farmacéuticamente aceptables el sodio, potasio, calcio, aluminio, por lo que se emplearían los hidróxidos correspondientes o una sal de ácido débil y base fuerte como el 2-etilhexanoato sódico o potásico, o las aminas no tóxicas capaces de formar cationes amonio sustituidos, tales como: trialkuilaminas, procainas, dibencilamina u otras aminas usadas para formar sales no tóxicas con bencilpenicilina.
120. 4.- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UNA NUEVA CEFALOSPORINA SEMISINTETICA Y SUS SALES".

Esta memoria consta de 6 hojas foliadas y mecanografiadas por un sólo lado de sus caras.

Madrid, 23 de abril de 1.974