



19 ES	11 NUMERO	10 AI
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	

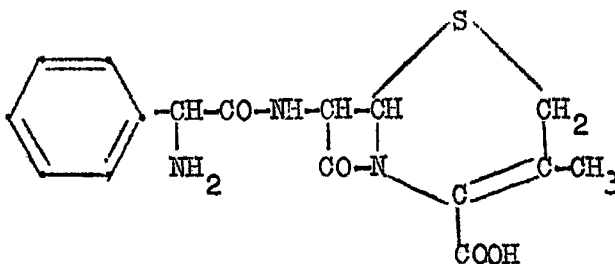
PATENTE DE INVENCION

20 PRIORIDADES:		
21 NUMERO	22 FECHA	23 PAIS
13946/76	presentada el 6 Abril de 1976 y completada el 18 Febrero 1977	Inglaterra
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D / A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE ALFA-AMINO- -BENCILCEFALOSPORINA"		
71 SOLICITANTE (S)		
Proter S.p.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
38, Via Lambro, Opera (Milan) Italia.		
72 INVENTOR (ES)		
Lecne DALL'ASTA		
73 TITULAR (ES)		
Proter S.p.A.		
74 REPRESENTANTE		
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial		

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de alfa-amino-bencil-cefalosporina. Mas particularmente este invento se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados de cefalexina que es una cefalosporina que tiene la siguiente fórmula de estructura

5.  
10.



15.

(ácido 7-D-(alfa-amino)fenilacetamido-3-desacetoxi-cefalosporánico.

20.

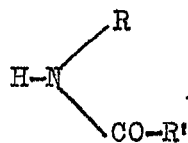
La cefalexina se describe en J. Org. Chem. 36 1259-1267 (1971) y se conoce como derivado de cefalosporina que es terapéuticamente eficaz para combatir infecciones determinadas por organismos gram-positivos y gram-negativos. Esta se utiliza exclusivamente por vía oral debido a que la dificultad de obtener formulaciones para uso parenteral ha impedido hasta ahora su administración por vía parenteral. En efecto, la cefalexina en solución o suspensión acuosa es estable a pH 5,0 y para valores de pH superiores a 7,0 tiene una velocidad de descomposición que aumenta rápidamente. La solubilidad de la forma anfotérica de la cefalexina es muy baja o sea del orden de 10 mg/cc para la forma monohidrato a su pH isoelectrico de alrededor de 5,0.

25.

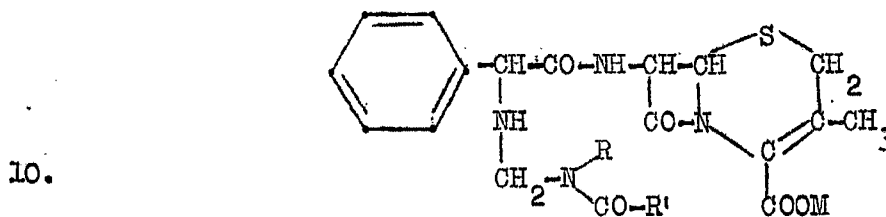
5. Esto significa que la cefalexina anfotérica puede formularse solamente como suspensión acuosa que no es apta para la administración parenteral. Por otra parte la sal sódica de cefalexina tiene una solubilidad suficiente en agua para ofrecer soluciones que contengan 250-500 mg/cc pero el pH de estas soluciones se encuentra entre 9,3-9,5. Estos valores del pH son excesivamente elevados para un producto inestable y por otra parte sufren una descomposición tan rápida que la solución tiene una vida útil a la temperatura del ambiente inferior a 1 hora. No es posible retardar la descomposición rebajando el valor del pH debido a que al valor neutro del pH la forma anfotérica precipita y el producto deja de ser apto para administración parenteral.

10. Un objeto de este invento consiste en proporcionar un procedimiento para obtener nuevos derivados de cefalexina que con la adición de agua dan soluciones que contienen hasta 1000 mg/cc de producto, que tienen un pH próximo al valor neutro y una vida útil de varias horas a la temperatura del ambiente.

15. De conformidad con un primer aspecto de este invento se proporciona un procedimiento que consiste en hacer reaccionar el ácido 7-D(alfa-amino)-fenilacetamido-3-desacetoxi-cefalosporánico en solución acuosa con formaldehído y con una carboxiamida que tiene la fórmula

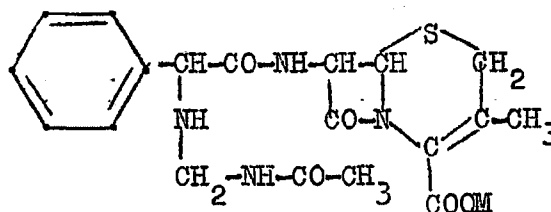


5. en donde R y R' son iguales o distintos y representan hidrógeno, radical alifático lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono en la cadena, o bien forman una amida cíclica con 4 a 7 átomos de carbono que comprende el átomo de nitrógeno, obteniendo un producto que tiene la fórmula de estructura

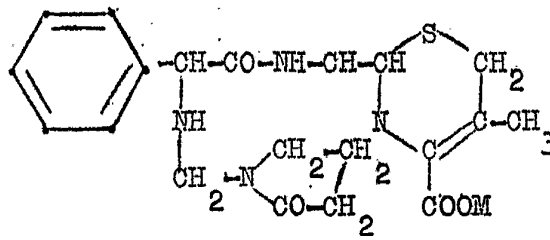


en donde R y R' tienen el significado antes indicado y M es un metal alcalino o una amina terciaria.

15. De conformidad con una segunda característica del invento dicha carboxamida es acetamida y el producto obtenido tiene la fórmula de estructura:



20. Según un tercer aspecto de este invento el procedimiento para obtener los derivados de cefalexina consiste en la reacción en solución acuosa de ácido 7-D-(alfa-amino)-fenilacetamido-3-desacetoxi-cefalosporánico con una N-hidroximetilcarboxamida, de preferencia N-hidroximetil-pirrolidin-2-ona, obteniendo un producto que tiene la fórmula de estructura:
- 25.



5.

Los derivados de cefalosporina obtenidos con el procedimiento de este invento tienen un espectro satisfactorio de efectos bactericidas, se absorben muy bien y toleran ya sea con administración oral o administración parenteral.

10.

Los derivados citados de cefalosporina pueden recuperarse del medio acuoso en donde se efectua el procedimiento del invento, aislando el producto sólido mediante liofilización o precipitación, por ejemplo mediante adición de un disolvente apropiado que puede mezclarse con el agua.

15.

Ejemplos de estos disolventes son los alcoholes monoxiárrílicos inferiores que tienen de 1 a 3 átomos de carbono, ya sean de cadena lineal o ramificada.

20.

Ejemplos preferidos de estos alcoholes son metanol, etanol, 1-propanol y 2-propanol, prefiriéndose este último alcohol. Ejemplos de disolventes orgánicos polares apropiados son acetona, sulfóxido de dimetilo, dimetilacetamida, acetonitrilo, formamida y N,N-dimetilformamida o sus mezclas. El disolvente polar orgánico preferido es la acetona.

25.

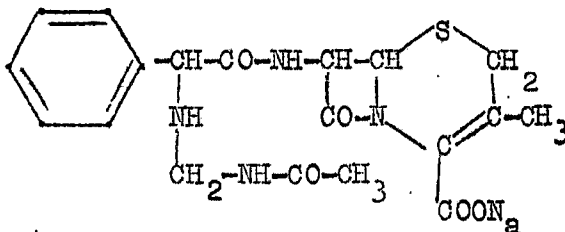
Debido a que las operaciones antes citadas se realizan de preferencia en agua, puede utilizarse uno cualquiera de los disolventes no acuosos antes citados.

A continuación se exponen algunos ejemplos de realización del invento.

EJEMPLO 1.

5. 16 g. (0,0413 moles) de sal sódica monohidrato de cefalexina disueltos en 50 cc de agua fría se mezclan a 0°C-5°C con 2,4 g (0,0406 moles) de acetamida y sucesivamente con 3,45 cc de una solución acuosa de formaldehído al 35% peso/peso (0,0402 moles de formaldehído). Se agita la mezcla durante 3 horas a 5-10°C y se seca por congelamiento. El compuesto deseado, la sal sódica de ácido 7-{D-[alfa(acetamidometilen)-amino]-fenilacetamido}-3-desacetoxi-cefalosporánico, se obtiene en forma de un polvo amorfo, incoloro, soluble en agua, metanol y etanol. La sal sódica de este ácido tiene la fórmula

15.

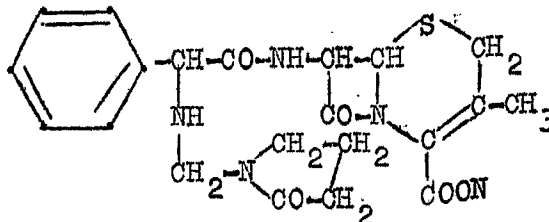


20.

EJEMPLO 2.

25. 3,2 g (0,00826 moles) de una solución acuosa de sal sódica monohidrato de cefalexina en 10cc de agua se mezclan a 0°C-5°C con 0,95 g (0,00826 moles) de N-hidroximetil-pirrolidin-2-ona. Después de 30 minutos a 0°C-5°C, se trata la mezcla con 450 cc de acetona y se filtra el precipitado cristalino sólido. Luego se seca este precipitado bajo vacío y se obtienen 4,25 g de sal sódica del ácido 7-{D-[alfa-(pirrolidin-2-ona-metilon)-amino]-fenilacetamido}-3-desacetoxi-cefalosporánico. La sal sódica de este ácido cefalosporánico tie-

no la fórmula



5.

EJEMPLO 3.

3,2 g (0,00826 moles) de sal sódica monohidrato de cefalexina se disuelven en 10 cc de agua fría y se mezclan con 0,48 g (0,00812 moles) de acetamida y sucesivamente con 0,69 cc de una solución acuosa de formaldehído al 35% peso/peso (0,00804 moles de formaldehído). Después de 2 horas a 10°-15°C se trata la solución con 300 cc de 2-propanol. El precipitado cristalino sólido se filtra y se seca bajo vacío: se obtienen 3,5 g de la sal sódica del ácido 7-D-[alfa(ace-tamido-metilen)-amino]-fenilacetamido-3-desacetoxi-cefalosporánico, que tiene la fórmula de estructura indicada en el ejemplo 1.

10.

15.

20.

25.

El espectro de la actividad bactericida de este producto es prácticamente igual al de la cefalexina. Todavía cuando se compara con esta última el producto de este invento presenta ciertas propiedades farmacológicas particulares. En la confrontación de la toxicidad aguda en un ratón tratado por vía endovenosa, el producto del invento es unas 3 veces menos tóxico que la cefalexina y está exento de toxicidad subaguda. En ratones anestesiados el producto del invento suministrado por vía endovenosa en dosis de hasta 200mg/Kg es bien tolerado sin ninguna modificación notable de los parámetros principales circulatorios y respiratorios. En un ratón

5. la absorción oral es similar a la de la cefaloxina mientras que los niveles en la sangre después de la administración parenteral de este producto son mas elevados y mas duraderos a los que siguen a la administración de una cantidad equivalente de cefaloxina. En el hombre se obtienen resultados análogos. La distribución de los productos después de administración oral e intraperitoneal en el ratón revela una mayor concentración del producto del invento en el hígado, riñón, y pulmones en comparación con la cefalexina.

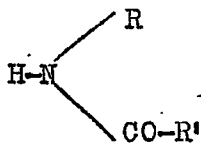
10.

= . =

#### REIVINDICACIONES

15. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente inglesa nº 13946/76 presentada el 6 de Abril de 1976 y completada el 18 de Febrero de 1977.

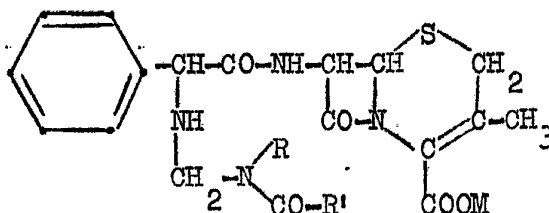
20. 1.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de alfa-amino-bencilcefalosporina, caracterizado porque consiste en hacer reaccionar ácido 7-D(alfa-amino)-fenilgacetamido-3-desacetoxi-cefalosporánico en solución acuosa con formaldehido y con una carboxamida que tiene la fórmula



25. en donde R y R' son iguales o distintos y representan hidrógeno, radical alifático lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono en la cadena, o bien forman una amida cíclica con 4 a

7 átomos en el anillo que comprende el átomo de nitrógeno, resultando de la reacción el derivado de alfa-amino-fenilcefalosporina con la fórmula general

5.

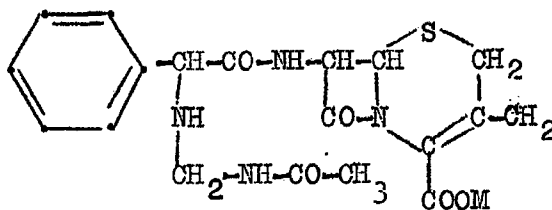


en donde R y R' tienen el significado antes indicado y M es un metal alcalino o una amina terciaria.

10.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en una forma de realización preferente dicha carboxamida es acetamida y el producto resultante correspondiente a la misma fórmula general de la reivindicación 1, cuando R significa hidrógeno y R' es metilo, presenta la estructura

15.



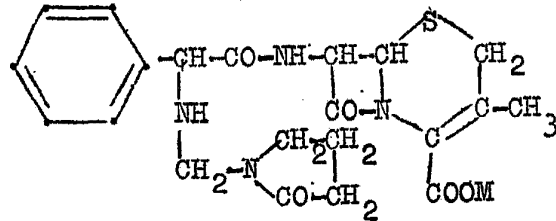
20.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en otra forma preferente de realización, se hace reaccionar el citado ácido 7-D-(alfaamino)-fenilacetamido-3-desacetoxi-cefalosporánico con una N-hidroximetilcarboxamida en un medio líquido, seleccionando como tal carboxamida más especialmente la N-hidroximetilcarboxamida N-hidroximetil-pirrolidin-2-ona resultando el derivado de alfa-amino-fen-

25.

cilcefalospolina de la fórmula general dada en la reivindicación 1, con la estructura

5.



4.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de alfa-amino-bencilfalospolina.

10.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 10 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a

p. a.

p. p. JAIME ISERN

Mando: JOSE F. NIETO