



24 JUN 1978
COMERCIO
PATENTE DE INVENCION

19 ES	11 NUMERO	10 A1
	461623	
	FECHA DE PRESENTACION	
	16-8-77	

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
Int. Cl. C07D 501/06, 501/22 // A61K 31/545		
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 UNA NUEVA CEFALOSPORINA"		
71 SOLICITANTE (S)		
JUSTE, S.A. QUIMICO-FARMACEUTICA.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
MADRID.-Francisco Navacerrada, 62		
72 INVENTOR (ES)		
D. Rafael JUSTE SESE.		
73 TITULAR (ES)		
La Sociedad.		
74 REPRESENTANTE		
D. José M ^o TORO ARENAL, Agente Oficial.		

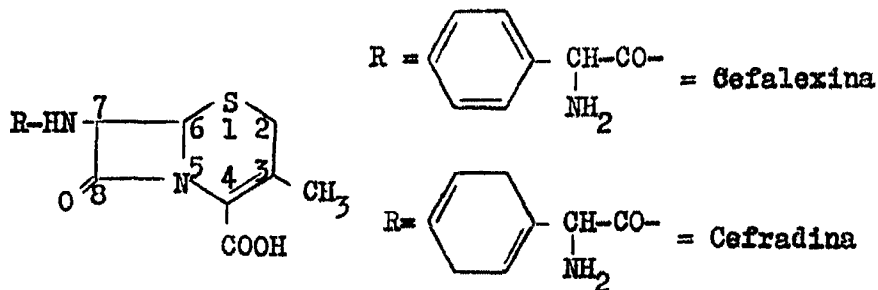
La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de una nueva cefalosporina, concretamente de una alfa-amino ciclohexadienil alcohol cefalosporina.

- 5.- Desde el aislamiento y posterior producción industrial del ácido 7-amino cefalosporánico (7-ACA) y del ácido 7-aminodesacetoxi cefalosporánico (7-ADCA) se ha logrado, con relativa facilidad, la obtención por métodos diversos de cefalosporinas semi-sintéticas, muchas de las cuales se están empleando en terapéutica actualmente, como es el caso de la cefalexina, cefaloridina, cefazolina, etc.

- 10.- Por otro lado, la obtención del 7-ADCA por vía química a partir del núcleo de las penicilinas, ha hecho más asequible este ácido y ha aumentado el interés de obtener nuevas cefalosporinas derivadas de él. Su derivado más conocido, la cefalexina, posee propiedades farmacológicas muy interesantes, pues es un compuesto antibacteriano de amplio espectro, pero
- 15.- que debido a su falta de solubilidad en agua no se puede emplear por vía parenteral.

La cefalexina es una desacetoxicefalosporina, que tiene como sustituyente en 7, la D(-) α fenil glicina.

- 20.- El compuesto, cuyo procedimiento de obtención se presenta, posee como sustituyente en el carbono 7, el D(-)2(1,4-ciclohexadienil) acetamido, 2-amino.



El antibiótico cefradina presenta una potencia antibacteriana extraordinaria.

30.- En la tabla que sigue se recogen los resultados de las Concentraciones Inhibitorias Mínimas (CMI) de la cefradina en comparación con la cefalexina y la cefaloridina frente a una serie de microorganismos patógenos.

Microorganismo	Cefradina		Cefalexina		Cefaloridina	
	CMI μg/ml	DE ₅₀ ^a (mg/kg)	CMI μg/ml	DE ₅₀ (mg/kg)	CMI μg/ml	DE ₅₀ (mg/kg)
S. Pyogenes	0,01	5,0	0,03	3,6	0,01	0,64
S. Aureus SC 2399 ^b	3,1	18	6	53	0,04	3,0
S. Aureus SC 2400 ^c	18,7	91	17	95	10	2,3
E. Coli	9,4	37	16	58	2,4	20
K. Pneumoniae	9,4	122	16	212	2,4	95
E. Cloacae	6,3	50	10	300	18,7	31
Ps. Aeruginosa	50	-	50	-	50	-
C. Albicans	50	-	30	-	30	-

35.- a: DE₅₀ = Dosis eficaz media.

b: Sensible a penicilina.

c: Resistente a penicilina.

La síntesis del antibiótico cefradina fué descrita por Dolfini y col., J. Med. Chem. 14 (3) 117 (1971)

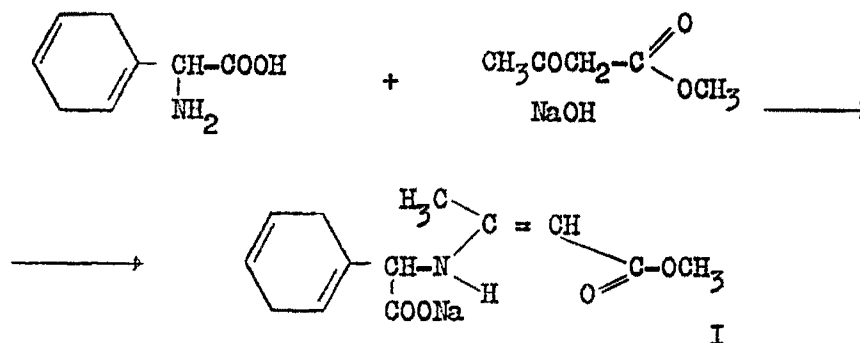
40.- mediante la reacción del N-terbutoxi carbonil derivado 2 [(1,4) ciclohexadienil] glicina con ácido 7 amino de-

sacetoxi cefalosporánico, e hidrolizando el grupo protector con ácido trifluoroacético; sin embargo, tanto este procedimiento como otros que emplean xileno e isobutil metil cetona para extraer la cefradina son engorrosos y conducen a productos de baja pureza y con rendimientos poco satisfactorios.

45.- Por nuestra parte, hemos desarrollado un procedimiento de obtención que permite conseguir directamente un producto de gran pureza y con buenos rendimientos.

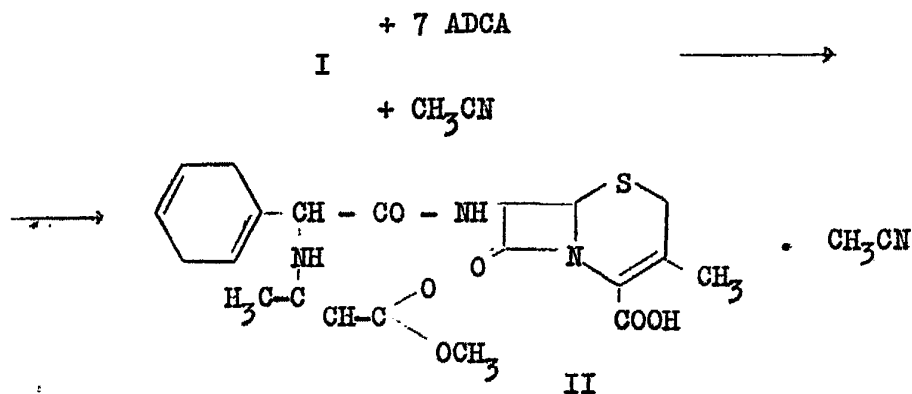
50.- Este procedimiento se realiza en dos fases. En la primera fase se protege el grupo amino de la 2 [(1,4) ciclohexadienil] glicina mediante la formación de la correspondiente sal de Dane, a fin de conseguir un producto intermedio que no cause problemas de descomposición y que permita abordar la segunda fase de forma realizable.

55.- Esta sal se obtiene haciendo reaccionar la 2 [(1,4) ciclohexadienil] glicina directamente con hidróxido sódico, en lugar de sodio y metanol, como se ha descrito, obteniéndose la correspondiente sal sódica, la cual reacciona con el acetyl acetato de metilo, obteniéndose el compuesto I con buenos rendimientos, según la reacción:



65.- En la segunda fase, el compuesto I se hace reaccionar a través del anhídrido mixto, con 7 ADCA, aislándose el compuesto mediante la obtención previa de un derivado de adición con acetonitrilo de la cefradina. Esto se hace para poder obtener el producto buscado en un alto grado de blancura y pureza, condiciones indispensables para después lograr un derivado soluble adecuado para su utilización.

El esquema reaccionante es como sigue:



75.- El compuesto II se disuelve en agua y se lleva a pH ácido, con lo cual se libera la cefradina que es precipitada a pH 5.

El producto obtenido de esta manera es un polvo blanco cristalino, que presenta una mancha única en TLC y con un punto de fusión de 187°-188°C.

80.- El procedimiento de obtención del antibiótico cefradina queda totalmente aclarado en el siguiente

E J E M P L O

85.- En un matraz de 200 ml., provisto de termómetro, agitador y refrigerante, se introducen 2,60 gr. de NaOH y a continuación 140 ml. de metanol. Se añaden

de una sola vez 10 gr. de D(-) 2 (1,4) [ciclohexadienil] glicina y se calienta a 60°C, momento en el que se añaden lentamente 7,85 ml. de aceto acetato de metilo. Se calienta a reflujo durante 45 minutos y después se enfría a 40°C. Se filtra y se concentra el filtrado, con lo cual aparece un sólido y se lleva finalmente a sequedad. Se añaden 75 ml. de benceno y se vuelve a destilar a vacío hasta aproximadamente la mitad. Se añaden 200 ml. de acetona y se deja en nevera hasta el día siguiente. Se filtra y se seca al aire el producto hasta peso constante. Se obtienen así 17,3 gr. de un producto crema claro. Punto de fusión: 253-255°C (d). Rendimiento: 97%.

A continuación se introducen en un matraz provisto de agitador 280 ml. de acetona, 8,4 ml. de cloroformiato de etilo y una cantidad catalítica de N-N dimetil benzil amina. Se enfría con agitación la mezcla a -10°C y se añaden 24,4 gr. del producto anterior.

Por otro lado se suspenden en 200 ml. de agua 20 gr. de 7 ADCA y se añaden con agitación lentamente 12,2 ml. de trietilamina. A esta solución se le añaden 200 ml. de acetona.

La mezcla anterior se añade sobre la suspensión del anhídrido mixto, se enfría exteriormente para mantener la temperatura a 0°C y se agita durante 1 hora. Se filtra y el filtrado se lleva a pH 1-2.

Se añade a la solución 400 ml. de acetonitrilo y se lleva con agitación a pH 5 con trietil amina.

Se enfría a 0°C y se deja cristalizar. Se filtra,

se lava con etanol y se seca al aire hasta peso constante.

120.- Se obtienen 20 gr. de un sólido blanco, exento de Cl^- , cuyo espectro I.R. es diferente del de la cefradina en la región de los 800, 960, 1150 y 1.280 y 3.400 cm^{-1} .

125.- Seguidamente se toman estos 20 gr. de producto y se suspenden en 60 ml. de agua destilada. Se lleva con agitación a pH 1-2, se filtra la pequeña porción que queda sin disolver y el filtrado se lleva de nuevo a pH 5. Se enfría la suspensión en nevera durante 24 horas.

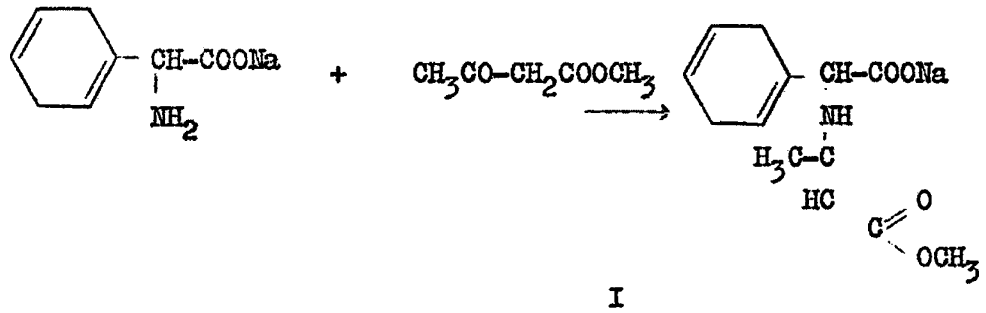
130.- Se filtra el sólido y se lava con etanol. Se seca el producto hasta peso constante, obteniéndose 14 gr. de un producto blanco, de punto de fusión 187-188°C (d), cuya TLC presenta una sola mancha con un $R_f = 0,40 \pm 0,02$ (Butanol, ácido acético, agua. 6;1,5;2,5).

135.- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de llevarlo a la práctica, se solicita patente de Invención por 20 años por:
"Un procedimiento para la obtención de una nueva cefalosporina, de acuerdo con las siguientes

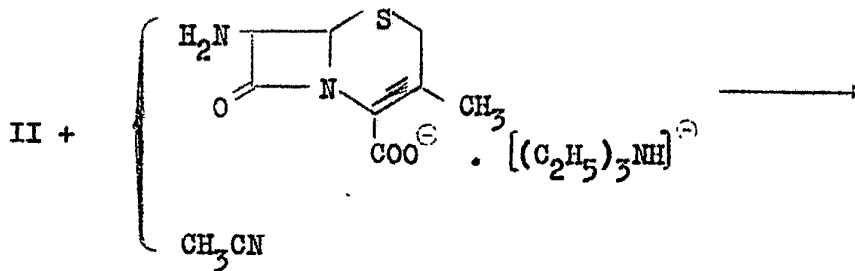
- - - - -

REIVINDICACIONES

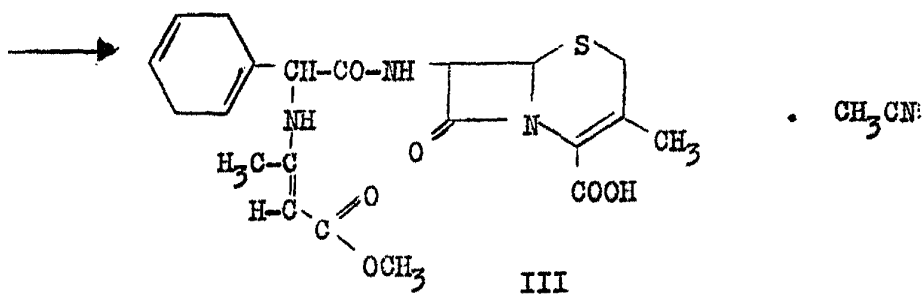
140.- 1a).-"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UNA NUEVA CEFALOSPORINA" caracterizado porque la sal sódica de la D(-)2-(1,4 ciclohexadienil) glicina, obtenida por reacción en metanol entre la D-2-(1,4 ciclohexadienil) glicina e hidróxido sódico, se hace reaccionar con el acetil acetato de metilo para obtener el compuesto I.



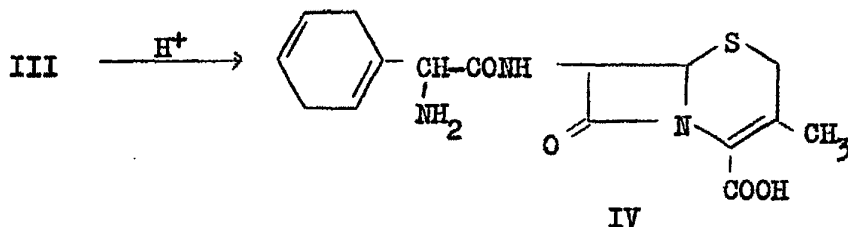
145.- 2a).-"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UNA NUEVA CEFALOSPORINA" según la reivindicación anterior, caracterizado porque el anhídrido mixto (II) obtenido en la reacción entre el compuesto I y cloroformiato de etilo con catalisis básica, se hace reaccionar con la sal de trietil amina del ácido 7 amino desacetoxi cefalosporánico y acetonitrilo, obteniéndose el compuesto de adición III, según la reacción



pe



3a).- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UNA NUEVA CEFALOSPORINA" caracterizado porque el compuesto de adición de acetonitrilo III, obtenido según la reivindicación anterior, libera cefradina pura IV, llevándolo sucesivamente a pH 2 y a pH 5.



4a).- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UNA NUEVA CEFALOSPORINA".

La presente memoria descriptiva consta de nueve hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara, componiendo un total de ciento sesenta y tres líneas, incluidas las presentes.

Madrid, 16 de Agosto de 1.977.-

JOSE M.^o TORO
p.p.

Fdo.^o Andrés Borges