



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	470902	10	A1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION			

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	23	PAIS
31	NUMERO				

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D		

54	TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE UN NUEVO DERIVADO CEFALOSPORÁNICO".	

71	SOLICITANTE (ES)
LABORATORIO MARTÍN CUATRECASAS, S. A.	

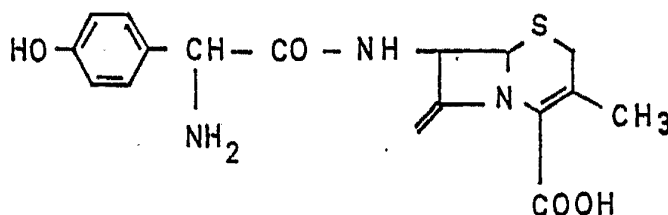
DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
Barcelona, calle Vizcaya, 417	

72	INVENTOR (ES)
Don Pedro PUIGDELLÍVOL LLOBET	

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
Don Ignacio PONTI GRAU	

Esta patente de invención trata de la preparación de un nuevo derivado cefalosporánico de fórmula:



y de sus correspondientes sales alcalinas.

Estos compuestos pertenecen al grupo de las cefalosporinas, que son antibióticos semisintéticos derivados de la cefalosporina C, una sustancia producida por el hongo Cephalosporium acremonium. Estos antibióticos son estructural y farmacológicamente parecidos a las penicilinas. Todos ellos contienen el ácido 7-amino-cefalosporánico (7-ACA), el cual está constituido por un anillo β -lactámico fusionado con un anillo de 6 átomos de dihidrotiazina, que se diferencia del anillo de 5 átomos de tiazolidina que presentan las penicilinas. La apertura del anillo β -lactámico implica la pérdida completa de su actividad antibacteriana.

La actividad antibacteriana de las cefalosporinas, al igual que en el caso de las penicilinas, se debe a la inhibición de la síntesis de mucopéptidos en la pared celular de la bacteria. Las cefalosporinas interfieren la transpeptidización, por un mecanismo de acilación del enzima transpeptidasa. Con ello se inhibe la biosíntesis del dipeptido-glicano, que es una sustancia necesaria para dar dureza y rigidez a la pared celular resultando, por tanto, una pared defectuosa e inestable osmóticamente.

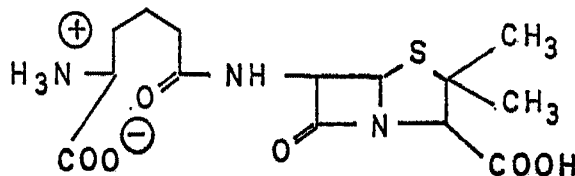
En general, las cefalosporinas son antibióticos de amplio espectro, con actividad frente a la mayoría de los organismos Gram positivos y algunos Gram negativos. Esta menor actividad sobre los Gram negativos es debida a que su pared celular contiene menos mucopéptidos.

La ventaja más importante de las cefalosporinas es su actividad frente a los estafilococos productores de penicilinasa.

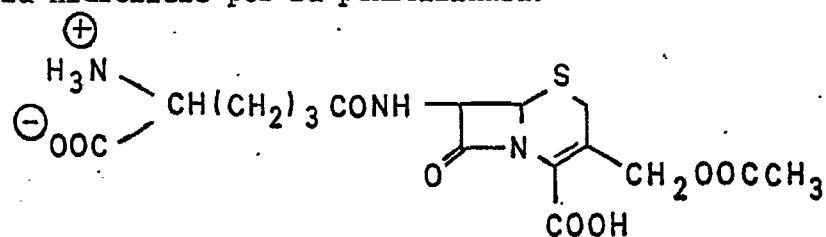
Fué en el año 1945 cuando el profesor italiano Giuseppe Brotzu descubrió un hongo que excretaba una sustancia ó sustancias que destruían un número de microorganismos, produciendo una autodepuración de las aguas residuales. Posteriormente, se le identificó como una especie de Cephalosporium.

En el año 1948, Lord Florey y Sir Ernst Chain, de la Universidad de Oxford, se interesaron vivamente en lo que suponía un nuevo descubrimiento, parecido al que Fleming había realizado diez años antes con la penicilina G.

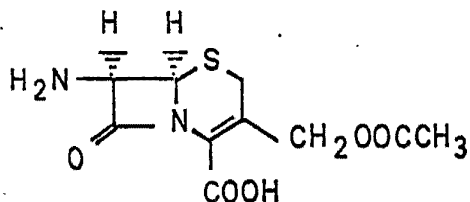
En el año 1953, el profesor Abraham y sus colaboradores aislaron de los caldos de cultivo de Cephalosporium, un antibiótico al que denominaron Cefalosporina N, análogo a la penicilina.



En el año 1954, Abraham y sus colaboradores informaron acerca del aislamiento de un compuesto que resistía la degradación y al que denominaron Cefalosporina C, cuya toxicidad en los ratones era insignificante, además de resistir la hidrólisis por la penicilinasasa.



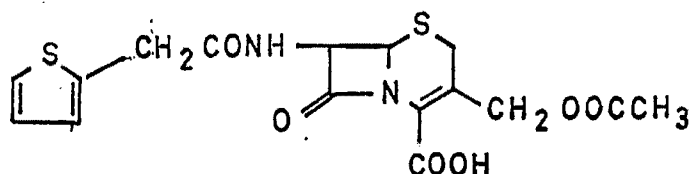
En el año 1961 se logró aislar en cantidad suficiente del núcleo 7-ACA:



y en septiembre de 1964 se lanzó al mercado el primer antibiótico cefalosporánico, la cefalotina sódica, a la que siguieron entre otras, la cefaloridina, la cefaloglicina, la cefalexina, la cefradina, la cefazolina, la cefapirina, el cefacetriilo, el cefadroxilo y, entre las más recientes, el cefamandol y la cefoxitina.

La cefalotina fue la primera cefalosporina aparecida en el mercado. Es un antibiótico bactericida de amplio espectro, que se administra por vía parenteral. Es una cefalosporina semisintética obtenida a partir del núcleo de

7-ACA, el cual a su vez se obtiene de la cefalosporina C, producida por el hongo Cephalosporium.



La adición de penicilinas al medio de cultivo no modifica las MIC de la cefalotina frente a Staphylococcus aureus.

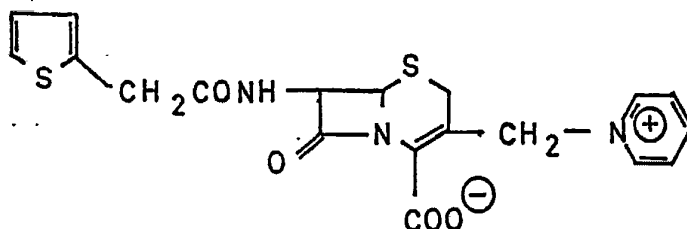
Los organismos Gram negativos, tras sucesivas re-siembras, desarrollan una resistencia gradual a la cefalotina, parecida a la observada con otros antibióticos.

Lee y colaboradores demostraron que aproximadamente un 38% de la cefalotina está ligada a las proteínas, aunque esta unión se invierte con celeridad, pues la mayor parte de la cefalotina se excreta rápidamente por el riñón en un plazo de 6 horas. La cefalotina tiene una toxicidad aguda y crónica muy bajas en los animales de experimentación, y no presenta efectos teratogénicos en conejas.

En cuanto a su farmacología clínica, el máximo nivel sérico, tras la administración intramuscular de 500 mg de cefalotina a voluntarios, se obtiene a la media hora y es del orden de 10 mcg/ml. Se excreta por el riñón del 60 al 70% de la dosis administrada.

La cefaloridina es otro derivado semisintético de la Cefalosporina C. Es un antibiótico que se administra por

vía parenteral, con acción bactericida y amplio espectro de acción.



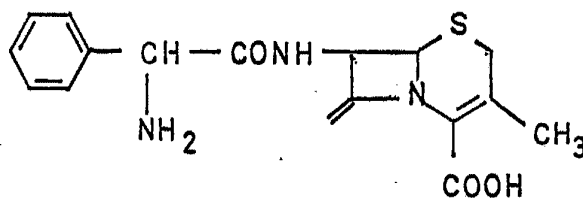
La cefaloridina es activa sobre Treponema pallidum. Las Pseudomonas son resistentes a la cefaloridina así como los Proteus indol positivos y las especies móviles de Enterobacter.

La cefaloridina tiene una toxicidad muy baja en ratones, ratas, conejos y perros. La DL_{50} por vía intravenosa en ratones es de 2,4 g por kg de peso aproximadamente. En las ratas, a las que se les administró 2,5 g/kg por vía intraperitoneal, se produjo necrosis en los túbulos renales y en los conejos se produjo un efecto similar tras la administración de sólo 0,2 g/kg. Esto parece ser debido a las altas concentraciones de cefaloridina que se obtienen en el tejido renal.

La cefaloridina no se fija a las proteínas plasmáticas de una manera significativa y como se excreta por la orina sin alterar, produce en ella una alta concentración antibacteriana. La excreción renal de cefaloridina es principalmente por filtración glomerular.

La cefalexina es un derivado semisintético de la cefalosporina C, es un antibiótico bactericida de amplio es-

pectro, ácido-resistente, que se absorbe bien después de su administración por vía oral.



No es activa frente a la mayoría de las cepas de Proteus morganii y Proteus vulgaris. No tiene actividad sobre Pseudomonas.

La cefalexina no es destruida por la penicilinasas. La concentración mínima inhibitoria para la mayoría de las cepas de estafilococos productores de penicilinasas es de 2,5 mcg/ml o 5 mcg/ml.

Se absorbe rápidamente y es bien tolerada a dosis elevadas. La cefalexina se absorbe casi totalmente en el tubo gastrointestinal y se elimina principalmente por la orina como cefalexina inalterada.

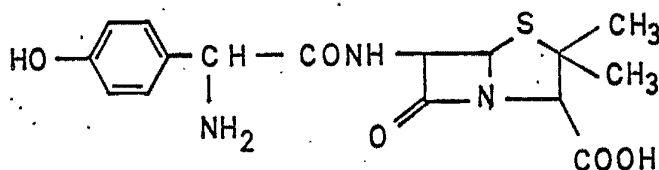
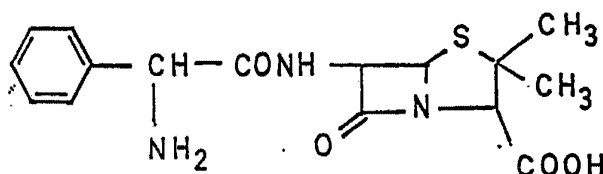
En cuanto a su toxicidad, los estudios en animales de experimentación, no revelan alteraciones funcionales de los órganos. Los estudios teratogénicos no mostraron anomalías en los fetos.

Después de la administración de 500 mg y de 1 g se obtienen concentraciones sanguíneas de 18 y 32 mcg/ml, respectivamente.

La cefalexina presenta un bajo grado de fijación a las proteínas séricas, que varía entre 10 y 15%, según el

método de determinación empleado.

En el grupo de las penicilinas, son bien conocidas las ventajas que supuso la aparición de la amoxicilina, respecto a la ampilicina, a pesar de que sus estructuras sólo se diferenciaban por la presencia de un grupo hidróxilo en posición para del anillo bencénico de la amoxicilina.

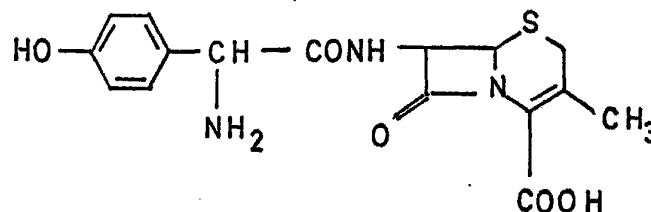
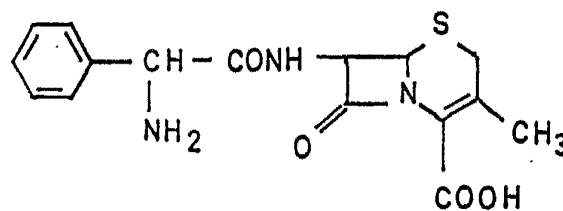


La principal ventaja de la amoxicilina frente a la ampilicina es la siguiente: la amoxicilina se absorbe mejor que la ampilicina por vía oral y consecuentemente se producen niveles séricos más elevados.

En un estudio cruzado con amoxicilina y ampilicina, se observó que los niveles séricos máximos de amoxicilina fueron dobles de los alcanzados con dosis iguales de ampilicina. Incluso la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal no afectó a su absorción, lo cual representó una doble ventaja frente a la ampilicina, cuya absorción sí se ve afectada desfavorablemente por la presencia de ali-

mentos. La ampicilina se excreta en un 42% de la dosis administrada, mientras que en la amoxicilina esta cifra sube hasta un 70% para dosis de 500 mg. La vida media de la amoxicilina, tras su administración oral, resulta casi igual a la de la ampicilina, o sea aproximadamente 60 minutos.

Basándonos en estos hechos, se ha pensado que la introducción de un grupo hidroxilo en la posición para del anillo bencénico de la cefalexina, podría representar una serie de ventajas semejantes a las descritas. Por lo tanto, al cefadroxilo lo podemos definir como el análogo cefalosporánico de la amoxicilina.



El cefadroxilo es un derivado de la cefalexina al que se ha introducido un grupo hidróxilo en la posición para del radical fenilacetamido, denominándose ácido 7- α -(4-hidroxifenil)-acetamido-3-metil-3-cephem-4-carboxílico.

Tal como hemos indicado, la cefalexina es a su vez

un derivado del ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico (7-ADCA). Se trata de un producto semisintético análogo de la cefalosporina C, en el que se ha sustituido el ácido α -aminoadípico por fenilglicina y la cadena lateral en posición 3 por un grupo metilo.

El cefadroxilo, al igual que la cefalexina, inhiben un amplio espectro de microorganismos Gram positivos y Gram negativos. A pesar de que estos dos derivados cefalosporínicos resultan igual de activos para inhibir el crecimiento de S. pneumoniae y S. aureus, el cefadroxilo es el doble de eficaz. En los ensayos llevados a cabo con gérmenes Gram negativos, resultaron comparativos los resultados frente a Escherichia coli y Proteus mirabilis.

La eficacia terapéutica de ambos antibióticos para tratar ratones inyectados experimentalmente con S. piogenes es menor en el caso del cefadroxilo que en el caso de la cefalexina.

En cuanto a la susceptibilidad del cefadroxilo y de la cefalexina a la hidrólisis por las β -lactamasas, se ha comprobado que su estabilidad es semejante.

El mecanismo de acción del cefadroxilo sobre la célula bacteriana, al igual que las restantes cefalosporinas y penicilinas, es a nivel de la síntesis de los mucopéptidos de la pared celular.

En las bacterias Gram positivas la estructura de la pared celular es relativamente simple. La capa principal es un péptidoglicano que en muchas especies está rodeado de una capa de ácido tectoico. En algunas especies es una capa

de polisacárido.

En las bacterias Gram negativas la estructura es más compleja y consiste en una capa de péptidoglicano rodeado de capas de lipoproteínas y lipopolisacáridos. Tanto en
5 las bacterias Gram positivas como Gram negativas, la pared rodea la membrana citoplasmática y le confiere el soporte rígido. El cefadroxilo actúa sobre la formación de la capa de péptidoglicano de las bacterias. La acción específica sobre esta capa asegura la toxicidad selectiva sobre las bac-
10 terias.

Si se administran cefadroxilo y cefalexina por vía oral al ratón, se observa que los niveles obtenidos son prácticamente idénticos. En cuanto al porcentaje de unión a las proteínas séricas humanas de ambos antibióticos es si-
15 milar. La excreción urinaria, tras la administración oral de 50 mg/kg peso, es del 68% para ambos antibióticos. Los resultados demuestran que la cefalexina se absorbe más rápidamente que el cefadroxilo.

La semivida del cefadroxilo es el doble del valor
20 hallado para la cefalexina, lo cual indica que a pesar de que el nivel máximo de cefadroxilo es inferior al de la cefalexina, el cefadroxilo persiste en el cuerpo un tiempo superior al que lo hace aquélla.

En cuanto a la excreción urinaria, se puede afir-
25 mar que se efectúa a nivel de filtración glomerular y secreción tubular tanto en el caso de la cefalexina como en el del cefadroxilo.

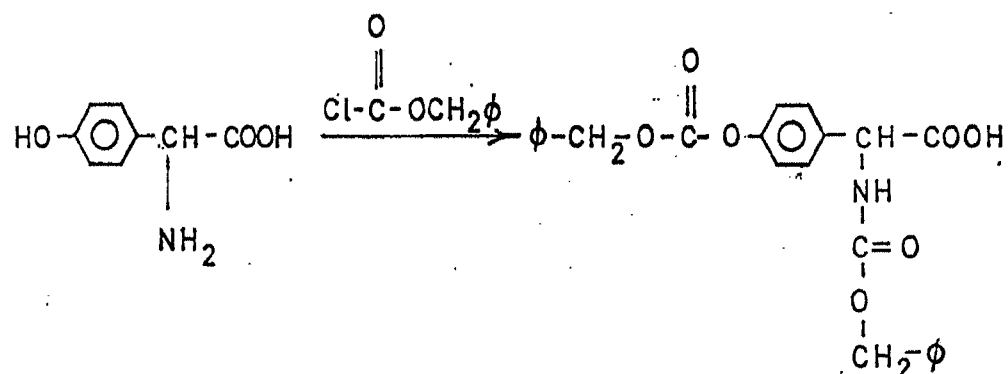
El cefadroxilo produce inicialmente concentracio-

nes urinarias inferiores a las producidas por una dosis igual de cefalexina, pero en cambio mantiene concentraciones superiores a tiempos posteriores. Puesto que el cefadroxilo se elimina más lentamente que la cefalexina, permanece más tiempo en el organismo y puede distribuirse más en él que ésta.

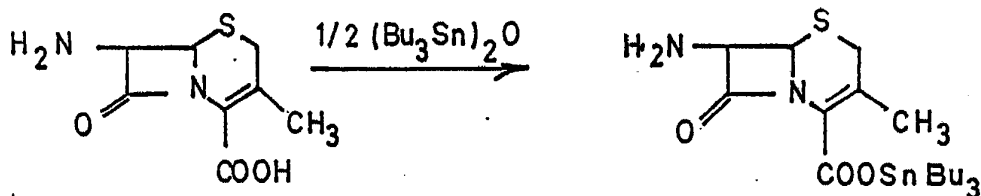
La absorción no resulta alterada, aún cuando la administración conjunta de antibiótico y alimentos continúe.

El cefadroxilo es soluble en agua, lo que permite su administración tanto por vía oral como por vía intramuscular.

La síntesis del ácido 7-[D- α -amino- α -(4-hidroxifenil)-acetamido]-3-metil-3-cefem-4-carboxílico, puede llevarse a cabo según distintos procesos, siendo el más sencillo el que parte del compuesto D(-)- α -amino- α -(4-hidroxifenil) acético. Tanto el grupo amino como el grupo hidroxilo de dicha molécula se pueden proteger con la introducción de un radical fácilmente eliminable, después de que se haya producido la reacción con el ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico, sin que el anillo β -lactámico sufra degradación alguna. Uno de los posibles radicales que es protector del grupo hidroxilo y amino simultáneamente y que cumple con los requisitos anteriores, es el radical carbobenciloxi que se introduce en la molécula de D(-)- α -amino- α -(4-hidroxifenil)acético al hacerlo reaccionar en medio básico con cloruro de carbobenzoxilo.

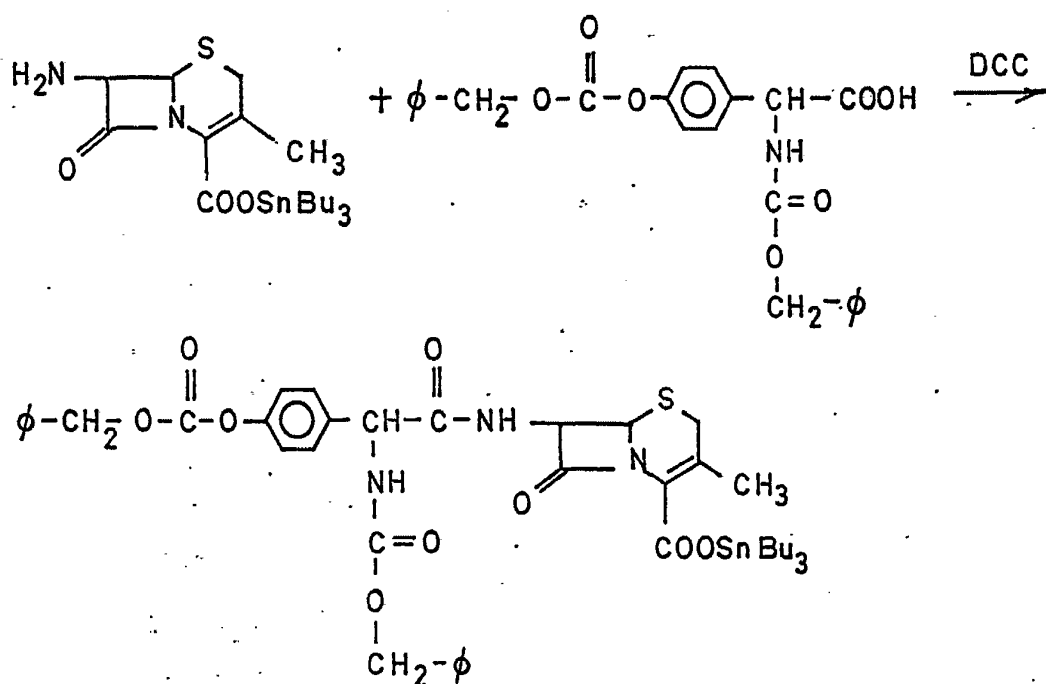


El grupo carboxilo del ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico, se puede proteger convirtiéndolo mediante la reacción con un reactivo adecuado en éster; de la naturaleza de este éster dependerá la mayor o menor facilidad con que se pueda recuperar el ácido libre inicial, es por ello en este caso que se ha empleado como reactivo frente al grupo carboxilo el óxido de tributilestaño cuyo éster es fácilmente hidrolizable en condiciones muy suaves.

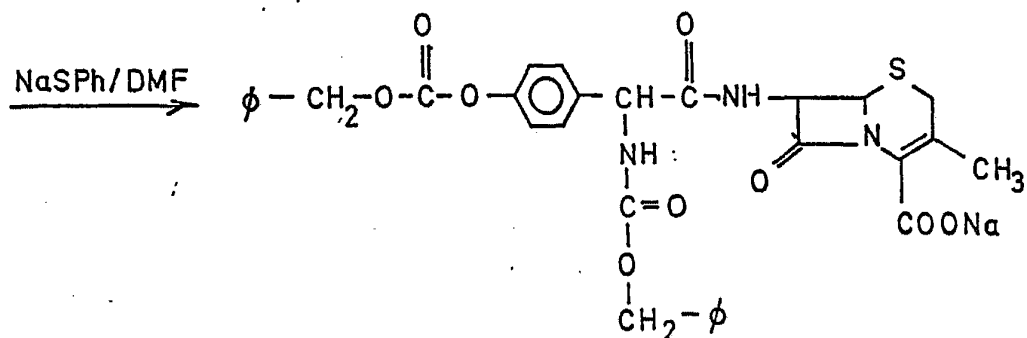


Una vez protegido el grupo carboxilo del ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico, se acopla con el derivado glicínico correspondiente, previamente protegido en presencia de un agente deshidratante del tipo dicitclohexilcarbodiimida. Para lograr completar la reacción del éster del 7-aminodesacetoxicefalosporánico con el derivado glicínico, se utiliza un ligero exceso tanto del derivado glicínico

como de dicitclohexilcarbodiimida.

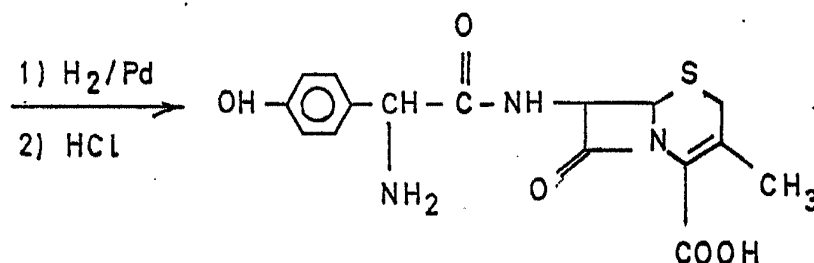


Una vez completada la reacción precedente, el grupo protector del carboxilo se elimina por la acción del tiofenóxido sódico en un disolvente inerte, a temperatura ambiente o inferior a ella y a pH neutro para formar finalmente la sal sódica.



La sal sódica del ácido 7- α -D- α -benciloxycarbonylamino α -(4-benciloxycarboniloxifenil)acetamido-3-me-

til-3-cefem-4-carboxílico que presenta los grupos amino e
 hidroxilo protegidos no se aísla, sino que es hidrogenada
 directamente tras la eliminación del disolvente orgánico.
 Dicha reducción se cataliza preferentemente con un metal
 5 del grupo del platino sobre "celite" o carbonato cálcico o
 bórico, trabajando a P atmosférica o a una P superior a és-
 ta. La solución obtenida después de filtrada, se lleva a pH
 ligeramente ácido y al evaporar se obtiene el ácido 7- α -D-
 - α -amino- α -(4-hidroxifenil)-acetamido-7-3-metil-3-cefem-
 10 -4 carboxílico, objeto del presente invento.



que puede ser empleado, con los vehículos farmacéuticos ade-
 cuados, en diversas formas de dosificación de medicamentos.

EJEMPLO

Paso 1:

15 Se adicionan 32,98 g (0,154 moles) de ácido 7-ami-
 no-3-metil-3-cefem-4-carboxílico y 40 ml (0,077 moles) de
 óxido de tributilestaño a 1000 ml de benceno anhidro en ebu-
 llición.

20 La mezcla se agita durante 30 minutos, se separa
 por filtración el ácido no reaccionado y la solución se eva-
 pora hasta unos 200 ml. Se enfría, se adiciona éter de pe-

tróleo, precipitando el éster 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de tributilestaño.

Paso 2:

1,71 g de dicitclohexilcarbodiimida (0,0083 moles) disueltos en 10 ml de cloruro de metileno anhidro, se añaden lentamente a una suspensión fría de 3,96 g (0,0091 moles) de ácido D(-)- α -benciloxicarbonilamino- α -(4-benciloxocarboniloxifenil)acético más 3,87 g (0,077 moles) de 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de tributilestaño en 30 ml de cloruro de metileno seco.

La mezcla se agita en frío durante unas 15 horas y se diluye con 100 ml de acetato de etilo.

La dicitcloexilurea que precipita se separa por filtración. La solución se diluye con agua-hielo y se alcaliniza con hidróxido sódico 2N hasta pH 6,5.

La fase orgánica se separa, se seca y se evapora a presión reducida. El residuo se precipita con una mezcla de benceno y éter de petróleo, obteniéndose el 7- α -benciloxicarbonilamino- α -(4-benciloxicarboniloxifenil)-acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de tributilestaño.

Paso 3:

7,6 g de 7- α -benciloxicarbonilamino- α -(4-benciloxocarboniloxifenil)-acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de tributilestaño (0,0068 moles) se disuelven en 15 ml de dimetilformamida. A esta solución se añaden 0,89 g (0,0068 moles) de tiofenóxido sódico y se agita la mezcla durante 45 minutos a temperatura ambiente. Seguidamente, se adiciona una mezcla de acetona-éter (1:4) con lo

que se forma un precipitado que es filtrado, resultando ser el 7- β -D- α -benciloxicarbonilamino- α -(4-benciloxicarboniloxifenil)-acetamido-7-3-metil-3-cefem-4-carboxilato sódico.

5 Paso 4:

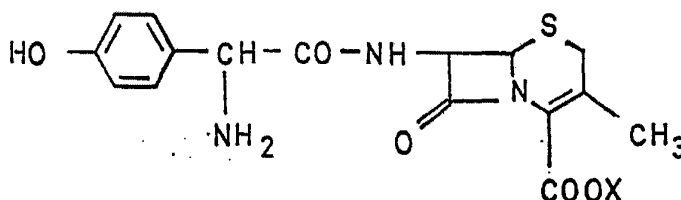
A una solución de 9,78 g (0,01 moles) de 7- β -D- α -benciloxicarbonilamino- α -(4-benciloxicarboniloxifenil)-acetamido-7-3-metil-3-cefem-4-carboxilato sódico en 100 ml de agua, se adiciona una suspensión de paladio en carbonato cálcico (36 g al 5%) en agua (150 ml). Se hidrogena la mezcla a presión atmosférica y a temperatura ambiente, durante 1 hora y 30 minutos.

La suspensión se filtra y el filtrado se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se evapora, obteniéndose un sólido que se seca con pentóxido de fósforo, resultando ser el ácido 7- β -D- α -amino- α -(4-hidroxifenil)-acetamido-7-3-metil-3-cefem-4-carboxílico. El IR es característico, el punto de fusión es de 200°C con descomposición y su rotación específica, determinada en solución acuosa al 1% (p/v) en tubo de 1 dm es + 124 \pm 5°.

El invento dentro de su especificidad puede ser desarrollado en otras formas de realización que difieren en mínimos detalles de los indicados a título de ejemplo, a los cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados por quedar todo ello incluido en el espíritu de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de un nuevo derivado cefalosporánico, que se caracteriza porque dicho antibiótico que tiene por fórmula estructural:



siendo X= H, Na, K... se obtiene mediante la reacción del
 5 éster de tributilestaño del ácido 7-amino-3-metil-3-cefem-
 -4-carboxílico con un derivado funcional del isómero (-)
 del ácido α -amino- α -(4-hidroxifenil)acético en presen-
 cia de un agente del tipo carbonildiimidazol, o una carbo-
 diimida, tal como N,N'-dietil-, -dipropil-, o -diisopropil-
 10 carbodiimida, o preferiblemente N,N'-díciclohexilcarbodi-
 imida, en el seno de disolventes inertes como tetrahidrofu-
 rano, cloruro de metileno o acetonitrilo y la posterior e-
 liminación de los distintos grupos protectores.

2. Procedimiento para la obtención de un nuevo
 15 derivado cefalosporánico, según la reivindicación anterior,
 que se caracteriza porque el grupo amino y el grupo hidro-
 xilo fenólico del derivado glicínico se encuentran prote-
 gidos durante la reacción con el éster de tributilestaño
 del ácido 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxílico, por un
 20 grupo benciloxicarbonilo y este grupo es eliminado posterior-

mente por hidrogenolisis en presencia de un catalizador metálico del grupo del platino.

3. Procedimiento para la obtención de un nuevo derivado cefalosporánico, según las reivindicaciones 1 y 2, que se caracteriza porque el éster de tributilestaño del ácido 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxílico se obtiene al hacer reaccionar dicho ácido con óxido de tributilestaño en benceno, siendo posteriormente hidrolizado por la acción del tiofenóxido sódico en dimetilformamida.

4. Procedimiento para la obtención de un nuevo derivado cefalosporánico.

La presente memoria descriptiva consta de diecinueve hojas foliadas, escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 20 de junio de 1978 .

LABORATORIO MARTÍN CUATRECASAS, SA

P.a. L. PONTI
D.P.