



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(21)	476.024	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
(23)	14-12-78	

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	(33) PAIS
(31) NUMERO		
861,334	16-12-77	ESTADOS UNIDOS

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

(64) TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE CEFALOSPORINA.

(71) SOLICITANTE (S)

BRISTOL-MYERS COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

345 Park Avenue - New York 10022 - ESTADOS UNIDOS

(72) INVENTOR (ES)

Leonard Bruce Crast, Jr., y Robert Gabriel Graham, ambos de nacionalidad estadounidense.

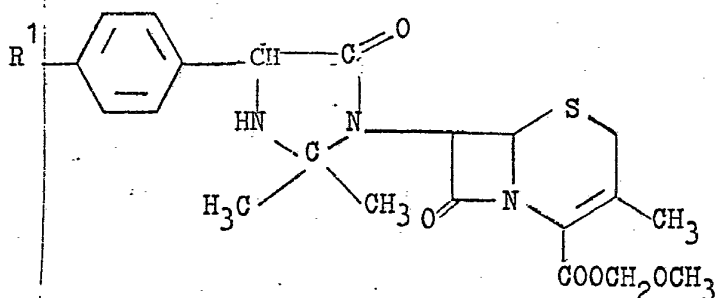
(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

RESUMEN DE LA INVENCION

Los compuestos de fórmula



donde R¹ es hidrógeno o hidroxilo, son potentes agentes antibacterianos.

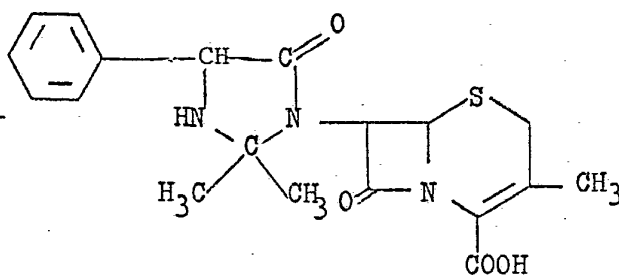
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la Invención

Esta invención se refiere a los ésteres metoximetílicos de ciertos ácidos imidazolidinil-3-metil-3-cefem-4-carboxílicos sustituidos.

2. Descripción de la técnica anterior

A. La patente estadounidense 3.714.146 describe y reivindica, entre otros, el ácido 7-(D-2,2-dimetil-5-oxo-4-fenil-1-imidazolidinil)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico (en adelante denominado hetacefalexina), de fórmula:

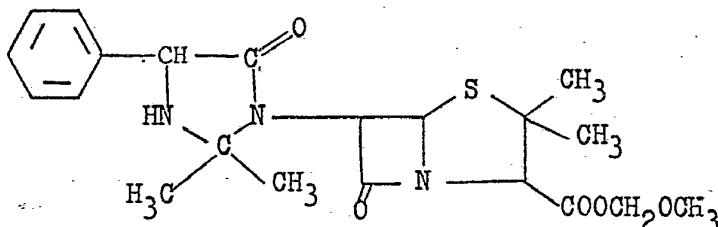


B. La patente estadounidense 3.489.752 y su patente republicada Re 29164 describen y reivindican, entre otros, el ácido 7-[D-2,2-dimetil-4-(p-hidroxifenil)-5-oxo-1-imidazolidinil]-3-metil-3-cefem-4-carboxílico (denominado en adelante

1

reivindica el éster metoximetílico de hetacilina, de fórmula:

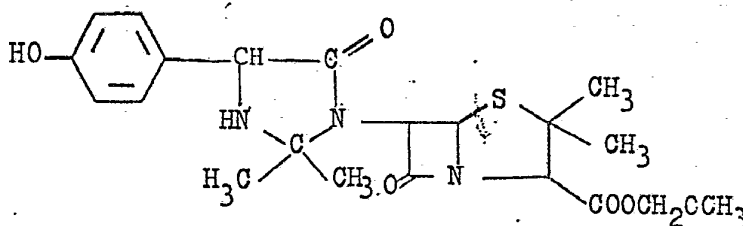
5



10

E. La solicitud de patente francesa publicada n° 2.319.353 describe y reivindica el éster metoximetílico del aducto de acetona y amoxicilina, de fórmula:

15



20

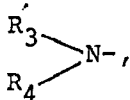
F. En la técnica anterior se encuentran numerosas patentes y publicaciones dirigidas a la preparación de desacetoxi-cefalosporinas (3-metil- Δ^3 -cefems) por reacciones de ampliación del anillo de los penicilin-sulfóxidos. En algunas de estas publicaciones se encuentran afirmaciones generales en el sentido de que cualquier cadena lateral conocida de la penicilina es adecuada para uso en la reacción. Alternativamente, se indica que el compuesto 3-metil- Δ^3 -cefem resultante puede ser escindido para producir 7-ADCA y después reacilado prácticamente con cualquier cadena lateral. Durante la reacción de ampliación del anillo, el grupo carboxilo del penicilin-sulfóxido debe ser protegido para evitar la descarboxilación. Frecuentemente esto se hace utilizando un éster del penicilín-sulfóxido, siendo el producto el correspondiente éster de 3-metil- Δ^3 -cefem. A pesar de la voluminosa técnica anterior

25

30

1 generada por numerosos investigadores en este campo, los com-
puestos aquí reivindicados no han sido descritos en ninguna
de estas publicaciones, que nosotros sepamos. La siguiente pa-
tente se cita como representativa de las patentes de amplia
5 descripción en el campo de la ampliación del anillo.

La patente estadounidense 3.944.545 describe un procedi-
miento para la preparación de compuestos de 3-metil-3-cefem
sustituído a través de la expansión del anillo del correspon-
diente penicilin-sulfóxido. En su amplia descripción de las
10 cadenas laterales adecuadas de fórmula:



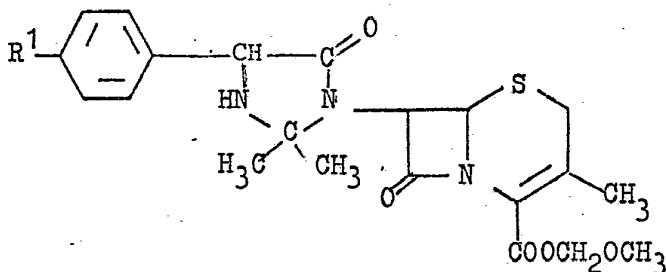
R_3 y R_4 están definidos como "un grupo protector del amino".
Se dan varias amplias clases subgenéricas de cadenas latera-
15 les, incluida una donde R_3 y R_4 , tomados junto con el átomo
de nitrógeno al que están enlazados, pueden ser un radical
"ftalimido, un radical imido cíclico de un ácido dicarboxí-
lico C_3-C_{12} , un radical 2,2-dimetil-5-oxo-4-fenilimidazoli-
din-1-ilo, un radical 2,2-dimetil-3-nitroso-5-oxo-4-fenilimi-
20 dazolidin-1-ilo o similares". En cuanto al grupo carboxilo,
la patente describe el grupo $-COOR_2$ donde R_2 "es un grupo
protector del carboxi". Se incluye una amplia lista de grupos
protectores del carboxi preferidos, pero en ella no se encuen-
tra el grupo metoximetilo. La patente describe específicamen-
25 te la preparación del éster p-nitrobencílico del ácido 7-(2,2-
dimetil-5-oxo-4-fenilimidazolidin-1-il)-3-metil-3-cefem-4-car-
boxílico.

COMPENDIO DE LA INVENCION

30 Los compuestos de fórmula:

1

5



10

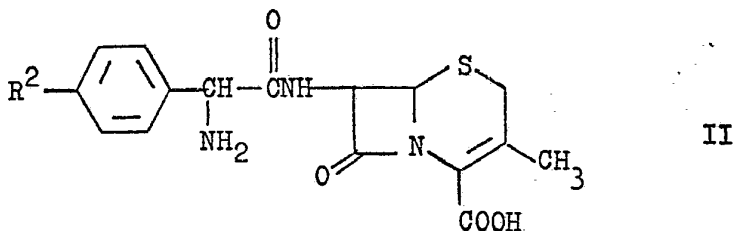
donde R¹ es hidrógeno o hidroxilo son potentes agentes antibacterianos, solubles en los lípidos y, por administración oral, producen en los tejidos niveles considerablemente más altos que los compuestos de origen, cefalexina y cefadroxil.

DESCRIPCION COMPLETA DE LA INVENCION

15

15

La cefalexina y el cefadroxil son cefalosporinas conocidas de Fórmula II:



20

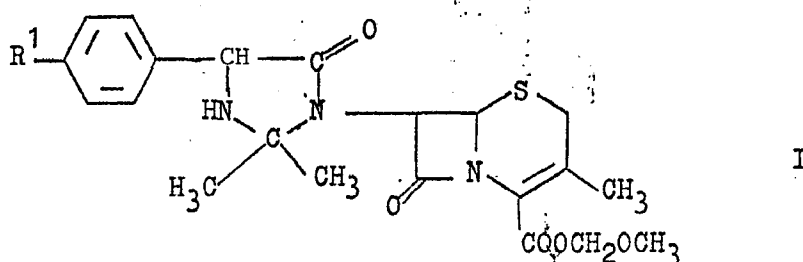
25

donde R² es hidrógeno e hidroxilo, respectivamente. En común con otras cefalosporinas y penicilinas, la cefalexina y el cefadroxil son compuestos ionizados, solubles en agua, al pH del plasma sanguíneo, lo que limita considerablemente su capacidad para atravesar las membranas celulares y alcanzar altos niveles en los tejidos, salvo en los órganos excretores (hígado y riñón).

30

En el tratamiento de las infecciones bacterianas, la concentración de agente antibacteriano en el tejido infectado es tan importante como los niveles en suero. Por lo tanto, un objeto de esta invención ha sido preparar derivados lipo-

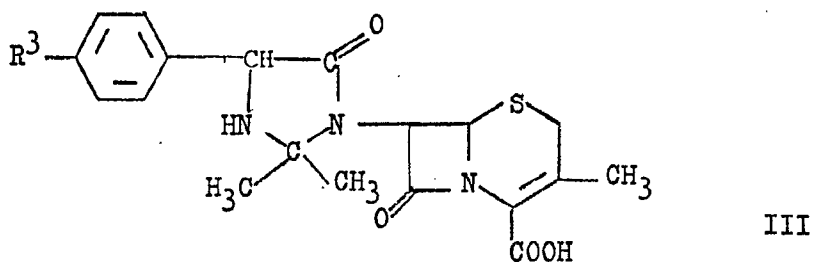
1 solubles de cefalexina y cefadroxil lipo-insolubles, que por
administración oral produjeran en los tejidos unos niveles
de antibiótico superiores a los de los compuestos iniciales.
5 Este objeto se ha conseguido mediante la provisión, de acuerdo
con esta invención, del éster metoximetílico de la hetace-
falexina y del éster metoximetílico del hetacefadroxil, de
fórmula:



15 donde R¹ es hidrógeno e hidroxilo, respectivamente.

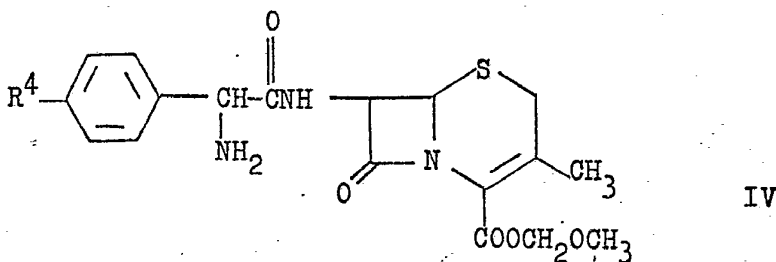
Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse a partir
de compuestos conocidos de Fórmula II por una cualquiera de
dos vías (que se describen con detalle en los ejemplos), co-
mo sigue:

20 A) el compuesto de Fórmula II se hace reaccionar con acetona
para formar el aducto de acetona de Fórmula III:



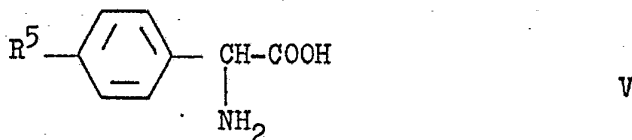
30 donde R³ es hidrógeno o hidroxilo. Después el compuesto de
Fórmula III se convierte en su éster metoximetílico (por
ejemplo por reacción con bromometil-metil-éter) para pro-
ducir el compuesto de Fórmula I.

1 B) el compuesto de Fórmula II se convierte en su éster meto-
ximetílico (por ejemplo por reacción con bromometil-metil-
éster) de Fórmula IV:



10 donde R⁴ es hidrógeno o hidroxilo. Después el compuesto de
Fórmula IV se convierte en el compuesto de Fórmula I por
reacción con acetona para formar el aducto de acetona.

Alternativamente, los compuestos de Fórmula I pueden pre-
pararse por acilación del éster metoximetílico de 7-ADCA con
un derivado acilante de un ácido de Fórmula V:



20 donde R⁵ es hidrógeno o hidroxilo, para producir un compuesto
de Fórmula IV que después se hace reaccionar con acetona, co-
mo se ha descrito antes, para producir el compuesto de Fórm-
mula I. Los derivados acilantes del ácido adecuados y las
condiciones de la reacción de acilación están descritos en la
patente estadounidense 3.996.236, cuyo contenido se incorpora
aquí por referencia.

25 Las concentraciones mínimas de inhibición de los compues-
tos de Fórmula I y de la cefalexina y el cefadroxil se deter-
minaron frente a diversos microorganismo mediante la técnica
de dilución en tubo, después de incubar durante la noche en
caldo nutritivo a 37°C y los resultados se encuentran en la
30 Tabla I. Los ésteres metoximetílicos de hetacefalexina y

1 hetacefadroxil son los compuestos de Fórmula I donde R¹ es hidrógeno e hidroxil, respectivamente.

5 Los niveles en plasma y tejidos del éster metoximetílico de hetacefalexina y de cefalexina fueron determinados en ratas, después de la administración por vía oral (se seleccionaron los pulmones y el cerebro como ejemplos de órganos terapéuticamente significativos).

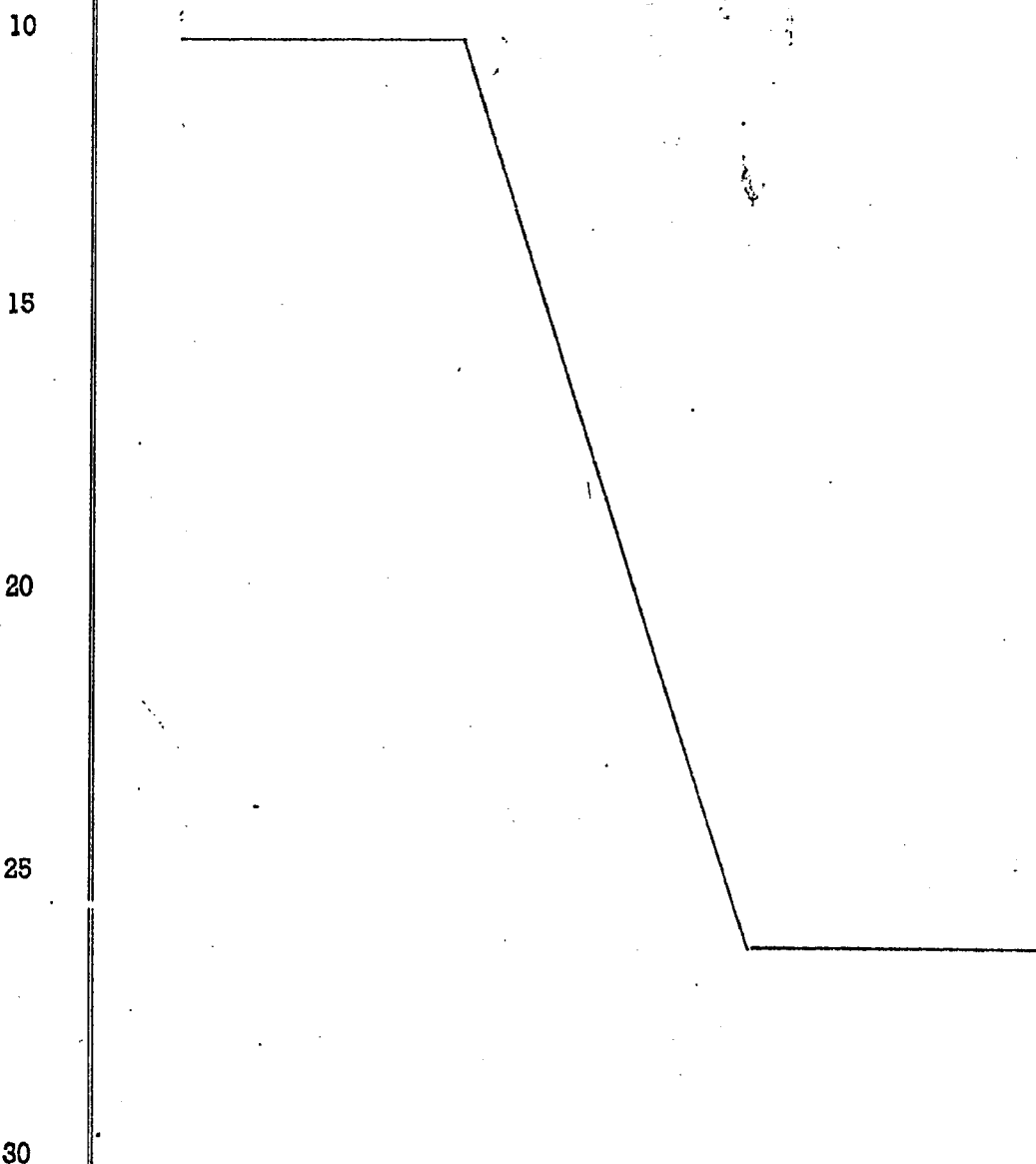


TABLA I

Concentración mínima de inhibición (mcg/ml)

Organismo	Ester metoximetílico de Hetacefalexina	Hetacefadroxil	Cefalexina	Cefadroxil
<u>Streptococcus pneumoniae</u> A9585	1	1	1	1
<u>Streptococcus pyogenes</u> A9604	0,25	0,25	0,5	0,25
<u>Staphylococcus aureus</u> A9537	1	1	1	1
<u>Staph. aureus + 50 % suero</u> A9537	2	2	2	2
<u>Escherichia coli</u> A15119	8	32	8	16
<u>Klebsiella pneumoniae</u> A15130	16	63	16	32
<u>Proteus mirabilis</u> A9900	8	8	4	8
<u>Proteus morgani</u> A15153	125	125	>125	>125
<u>Serratia marcescens</u> A20019	>125	>125	>125	>125
<u>Enterobacter cloacae</u> A9659	125	>125	>125	>125
<u>Enterobacter cloacae</u> A9656	125	125	>125	>125
<u>Pseudomonas aeruginosa</u> A9843A	>125	>125	>125	>125

1

5

10

15

20

25

30

TABLA I

Concentración mínima de inhibición (mcg,

	Organismo	Ester metoximetílico (
		Hetacefalexina	He
5	<u>Streptococcus pneumoniae</u> A9585	1	
	<u>Streptococcus pyogenes</u> A9604	0,25	
	<u>Staphylococcus aureus</u> A9537	1	
	<u>Staph. aureus</u> + 50 % suero A9537	2	
10	<u>Escherichia coli</u> A15119	8	
	<u>Klebsiella pneumoniae</u> A15130	16	
	<u>Proteus mirabilis</u> A9900	8	
	<u>Proteus morgani</u> A15153	125	
	<u>Serratia marcescens</u> A20019	>125	
15	<u>Enterobacter cloacae</u> A9659	125	
	<u>Enterobacter cloacae</u> A9656	125	
	<u>Pseudomonas aeruginosa</u> A9843A	>125	

20

25

30

TABLA I

ima de inhibición (mcg/ml)

<u>Ester metoximetílico de</u> <u>etacefalexina</u>	<u>Hetacefadroxil</u>	<u>Cefalexina</u>	<u>Cefadroxil</u>
1	1	1	1
0,25	0,25	0,5	0,25
1	1	1	1
2	2	2	2
8	32	8	16
16	63	16	32
8	8	4	8
125	125	>125	>125
>125	>125	>125	>125
125	>125	>125	>125
125	125	>125	>125
>125	>125	>125	>125

1 Treinta y seis ratas macho Sprague-Dawley (Charles Ri-
ver Laboratories), sanas y con un peso de 200-250 g se divi-
dieron al azar en dos grupos de tratamiento, de 16 ratas
cada uno, y un grupo de control de 4 ratas. Después de un
5 ayuno de 24 horas (agua a placer), se administró por intuba-
ción oral una dosis de 200 mg/kg de monohidrato de cefalexina
a un grupo de 16 ratas y al otro grupo una dosis del éster
metoximetílico de hetacefalexina equivalente a 200 mg/kg de
monohidrato de cefalexina. Cada uno de los compuestos se di-
10 solvió en glicerol-formal (lote n° E27103, Center Chemical
Co., Inc., N.Y. C.N.Y.); a una concentración igual a 40 mg
de monohidrato de cefalexina por mililitro. Se agregó un vo-
lumen igual de agua desionizada para dar una concentración
final equivalente a 20 mg de monohidrato de cefalexina por
15 mililitro. Las soluciones dosificadas se almacenaron en un
baño de hielo, se utilizaron dentro de las 6 horas siguien-
tes a su preparación y se conservó una parte alícuota de
cada solución para análisis.

20 Las ratas de cada uno de los grupos de tratamiento re-
cibieron 1 ml de solución dosificada por cada 100 g de peso
corporal. Las 4 ratas de control adicionales recibieron una
solución de glicerol-formal/agua desionizada (1:1) (1 ml/100g
en peso), para servir como grupo de control con el vehículo.
El grupo que recibió el éster metoximetílico de hetacefale-
25 xina y el grupo de control con el vehículo fueron tratados
el primer día y el grupo que recibió la cefalexina fué tra-
tado al día siguiente.

30 Al cabo de 15, 30, 60 y 120 minutos de la administra-
ción se sacrificaron 4 ratas de cada grupo de tratamiento y
una rata del grupo de control con el vehículo. Las ratas se

1 sacrificaron por sangría en la bifurcación de las arterias
femorales mientras se encontraban bajo una ligera anestesia
por éter. Se obtuvieron aproximadamente 10 ml de sangre de
5 cada rata en jeringas de un solo uso de 10 ml, que habían si-
do previamente enjuagadas con heparina sódica al 1 % en solu-
ción de NaCl al 0,9 %. Inmediatamente cada una de las muestras
se transfirió desde la jeringa, una vez quitada la aguja, a
un tubo vacutainer heparinizado, se invirtió suavemente
10 algunas veces para mezclar el anticoagulante y se centrifugó
a 3000 rpm durante 5 minutos en una centrifuga refrigerada
a 4°C, para separar el plasma. El plasma se pasó a un tubo
de polipropileno de tapa a presión y se mantuvo a -20°C has-
ta su análisis. Inmediatamente después de la sangría se extir-
15 paron los pulmones y los cerebros, se enjuagaron con una solu-
ción de NaCl al 0,9 %, enfriada con hielo, se secaron con
una gasa, se envolvieron independientemente en trozos de lá-
mina de aluminio, se colocaron en hielo seco para congelar-
los rápidamente y se almacenaron a -20°C hasta su análisis.

20 Se determinaron las concentraciones de la actividad anti-
biótica en las muestras de plasma y tejidos, expresadas como
cefalexina, mediante un ensayo microbiológico de cubeta-pla-
ca, empleando monohidrato de cefalexina como patrón de refe-
rencia y Sarcina lutea procedente de ATCC n° 9341 como orga-
nismo de ensayo. Las muestras de plasma se diluyeron con
25 volúmenes iguales de acetona y de nuevo se diluyeron con una
mezcla 1:1 de acetona y tampón de fosfato al 1 % a pH 6, has-
ta una concentración próxima al punto central de la curva pa-
trón. Los tejidos se homogeneizaron con dos volúmenes de tam-
pón de fosfato al 1 % a pH 6, en un homogeneizador de vidrio,
30 con un mortero de Teflón impulsado a motor. Se mezclaron vo-

1 lúmenes iguales de homogenado y acetona y, después de cen-
trifugar, el líquido sobrenadante se diluyó para su análisis
de forma similar al plasma. Las soluciones dosificadas se
5 diluyeron con acetona/tampón de fosfato al 1 %, pH 6 (1:1)
y se analizaron de forma similar al plasma. También se anali-
zó la cantidad de éster intacto en la solución dosificada de
éster metoximetílico de hetacefalexina, diluyendo con tampón
de fosfato a pH 7,4, extrayendo con CHCl_3 (la cefalexina no
es extraída por el CHCl_3) y analizando la actividad antibió-
10 tica en la fase de CHCl_3 .

Las hipótesis estadísticas relativas a las diferencias
en los parámetros de nivel en plasma y tejidos fueron anali-
zadas al nivel de significancia $p = 0,05$ mediante un "ensa-
yo t" para comparaciones no emparejadas, que es integral del
15 aparato Monroc 1930 Electronic Display Calculator for
Statistics.

Los niveles en plasma de actividad antibiótica de la
cefalexina después de la administración oral de dosis equi-
20 moleculares (200 mg/kg, expresados como monohidrato de cefa-
lexina) del éster metoximetílico de la hetacefalexina o del
monohidrato de cefalexina en ratas normales están indicados
en la Tabla II. Los correspondientes niveles en cerebro y
las relaciones de concentración de cerebro a plasma se en-
25 encuentran en las Tablas III y IV, respectivamente. Los corres-
pondientes niveles en pulmones y las relaciones de concentra-
ción de pulmones a plasma se encuentran en las Tablas V y
VI, respectivamente. Los resultados de los análisis de las
soluciones dosificadas retenidas se encuentran en la Tabla
30 VII. No se detectó ninguna actividad antibiótica en el plasma
ni en el tejido del cerebro o de los pulmones en el grupo de

1 ratas de control con el vehículo.

TABLA II

5 Niveles en plasma de actividad antibiótica de cefalexina después de la administración oral del éster metoximetílico de hetacefalexina y de cefalexina a ratas

Compuesto administrado ^a	Nivel en plasma ^b (mcg/ml)				
	15 min.	30 min.	60 min.	120 min.	
10 Ester metoximetílico de hetacefalexina	46	40	36	11	
	50	50	27	15	
	58	55	46	14	
	62	37	28	18	
	media	54,0	45,5	34,2 ^c	14,5 ^c
	E.T.	3,6	4,2	4,4	1,4
15 Cefalexina	66	52	44	19	
	60	51	50	20	
	56	46	47	21	
	48	59	54	29	
	media	57,5	52,0	48,8	22,2
	E.T.	3,8	2,7	2,1	2,3

20 a) 200 mg/kg de peso corporal, expresado como monohidrato de cefalexina

b) actividad antibiótica total expresada como cefalexina

25 c) valor diferente del correspondiente valor de la cefalexina (nivel de significancia, $p < 0,05$).

30



TABLA III

Niveles en cerebro de actividad antibiótica de cefalexina después de la administración oral del éster metoximetílico de hetacefalexina y cefalexina a ratas

1
5
10
15
20
25
30

Compuesto administrado ^a	Niveles en cerebro ^b (mcg/g)			
	15 min.	30 min.	60 min.	120 min.
Ester metoximetílico de hetacefalexina	2,6	1,7	1,7	0,5
	3,2	2,7	1,5	0,5
	4,2	2,4	2,5	0,4
	2,4	1,8	1,3	0,6
media	3,1 ^c	2,2 ^c	1,8 ^c	0,5 ^c
E.T.	0,4	0,2	0,3	0,0
<hr/>				
Cefalexina	0,6	0,6	0,6	0,2
	0,4	0,5	0,6	0,3
	0,4	0,6	0,7	0,3
	0,4	0,5	0,4	0,3
media	0,45	0,55	0,58	0,28
E.T.	0,05	0,03	0,06	0,02

a) 200 mg/kg de peso corporal, expresado como monohidrato de cefalexina
 b) actividad antibiótica total expresada como cefalexina
 c) valor diferente del correspondiente valor de la cefalexina (nivel de significancia, $p < 0,05$).

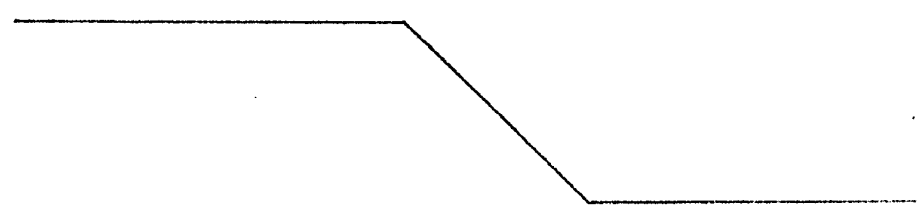


TABLA IV

Relaciones de la concentración en cerebro a plasma de la actividad antibiótica de cefalexina después de la administración oral del éster metoximetílico de hetacefalexina y cefalexina

a ratas

Compuesto administrado ^a	Relación de cerebro a plasma x 100 ^b			
	15 min.	30 min.	60 min.	120 min.
Ester metoximetílico de hetacefalexina	5,6	4,2	4,7	4,6
	6,4	5,4	5,6	3,3
	7,2	4,4	5,4	2,9
	3,9	4,9	4,6	3,3
	media 5,8 ^c	4,7 ^c	5,1 ^c	3,5 ^c
E.T.	0,7	0,3	0,2	0,4
Cefalexina	0,9	1,2	1,4	1,0
	0,7	1,0	1,2	1,5
	0,7	1,3	1,5	1,4
	0,8	0,8	0,7	1,0
	media 0,8	1,1	1,2	1,2
E.T.	0,0	0,1	0,2	0,1

a) 200 mg/kg de peso corporal, expresado como monohidrato de cefalexina

b) $\frac{\text{Concentración de antibiótico en el cerebro}}{\text{Concentración de antibiótico en el plasma}} \times 100$

c) valor diferente del correspondiente valor de la cefalexina (nivel de significancia, $p < 0,05$)



TABLA V

Niveles en pulmón de actividad antibiótica de la cefalexina después de la administración oral del éster metoximetílico de la hetacefalexina y cefalexina a ratas

Compuesto administrado ^a	Niveles en el pulmón ^b (mcg/g)			
	15 min.	30 min.	60 min.	120 min.
Ester metoximetílico	43	23	22	4,1
de hetacefalexina	44	32	23	5,2
	47	28	25	4,3
	42	25	19	5,3
media	44,0 ^c	27,0 ^c	22,3 ^c	4,7
E.T.	1,1	2,0	1,2	0,3
<hr/>				
Cefalexina	19,0	10,0	17,0	5,6
	9,1	5,9	7,6	5,4
	7,0	7,2	12,0	5,3
	9,6	7,4	9,7	7,6
media	11,2	7,6	11,6	6,0
E.T.	2,7	0,8	2,0	0,5

a) 200 mg/kg de peso corporal, expresado como monohidrato de cefalexina

b) actividad antibiótica total expresada como cefalexina

c) valor diferente del correspondiente valor de la cefalexina (nivel de significancia $p < 0,05$)



30

TABLA VI

Relación de concentraciones en pulmón a plasma de actividad antibiótica de la cefalexina después de administración oral del éster metoximetílico de la hetacefalexina y cefalexina

a ratas

Compuesto administrado ^a	Relación de pulmón a plasma x 100 ^b			
	15 min.	30 min.	60 min.	120 min.
Ester metoximetílico	93,5	57,5	61,1	37,3
de hetacefalexina	88,0	64,0	85,2	34,7
	81,0	50,9	54,4	30,7
	67,7	67,6	67,9	29,4
media	82,6 ^c	60,0 ^c	67,2 ^c	33,0 ^c
E.T.	5,6	3,7	6,6	1,8
<hr/>				
	28,8	19,2	38,6	29,5
Cefalexina	15,2	11,6	15,2	27,0
	12,5	15,7	25,5	25,2
	20,0	12,5	18,0	26,2
media	19,1	14,8	24,3	27,0
E.T.	3,6	1,7	5,2	0,9

a) 200 mg/kg de peso corporal, expresado como monohidrato de cefalexina

b) $\frac{\text{Concentración de antibiótico en pulmones}}{\text{Concentración de antibiótico en el plasma}} \times 100$

c) valor diferente del correspondiente valor de la cefalexina (nivel de significancia, $p < 0,05$).

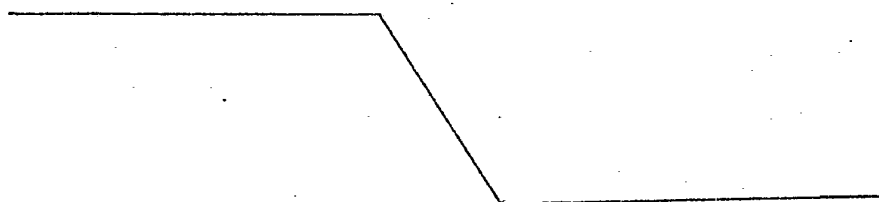


TABLA VII

Concentraciones de antibiótico de las soluciones dosificadas
conservadas para análisis

<u>Solución^a</u>	<u>Concentración de antibiótico^b</u>	<u>Concentración de éster intacto^c</u>
Ester metoximetílico de hetacefalexina	19 mcg/ml	19 mcg/ml

Monohidrato de cefalexina	21 mcg/ml	-
---------------------------	-----------	---

Glicerol-formal/agua desionizada (1:1)	<0,2 mcg/ml ^d	-
--	--------------------------	---

a) Los compuestos se disuelven en glicerol-formal y después se añade un volumen igual de agua desionizada para producir una concentración nominal final equivalente a 20 mg de monohidrato de cefalexina por mililitro.

b) Expresado como cefalexina.

c) Análisis del extracto en CHCl₃, que extrae solamente el éster metoximetílico de la hetacefalexina.

d) La sensibilidad del análisis en cubeta-placa es de 0,2 mcg/ml.

Las Tablas III y V ponen de manifiesto que, después de la administración oral del éster metoximetílico de hetacefalexina, se obtienen respectivamente en el cerebro y en los pulmones niveles de actividad antibiótica significativamente más altos que los obtenidos después de la administración oral de una cantidad equivalente de monohidrato de cefalexina. Los mayores niveles de antibiótico en el cerebro y en los pulmones obtenidos con el éster metoximetílico de la hetacefalexina no son el resultado de mayores niveles en plasma. Por el contrario, como muestra la Tabla II, ambos compuestos son rápidamente absorbidos, alcanzando máximos similares de antibiótico en plasma dentro de los 15 minutos siguientes a la administra-

1 ción. Los niveles en plasma después de la administración de
cefalexina fueron estadísticamente más altos durante el perio-
do experimental de 2 horas. La razón de los niveles despro-
porcionadamente más altos en el cerebro y en los pulmones des-
5 pués de la administración del éster metoximetílico de la heta-
cefalexina puede ser mejor comprendida estudiando las relacio-
nes de la actividad antibiótica entre el tejido y el plasma.

La Tabla IV indica que el éster metoximetílico de la he-
tacefalexina presenta un máximo en el cerebro unos 15 minutos
10 después de la administración, aproximadamente un 6 % de su
nivel en el plasma. Por otra parte, la cefalexina presenta un
máximo más tarde (60-120 minutos), solamente de alrededor del
1 % de su nivel en plasma. La Tabla VI pone de manifiesto que
el éster metoximetílico de hetacefalexina presenta un máximo
15 en los pulmones unos 15 minutos después de su administración,
aproximadamente del 83 % de su nivel en plasma. De nuevo la
cefalexina presenta un máximo más tarde (60-120 minutos), so-
lamente del 27 % de su nivel en plasma.

Estas diferencias cualitativas y cuantitativas en las
20 tendencias de las relaciones de tejido a plasma indican que
el éster metoximetílico de la hetacefalexina penetra más fá-
cilmente en las membranas de las células tisulares y atraviesa
la barrera sangre-cerebro mejor que la cefalexina.

La Tabla VII indica que las concentraciones de ambas so-
25 luciones dosificadas se encuentran dentro del 5 % de sus con-
centraciones nominales de 20 mcg de actividad de cefalexina
por mililitro, es decir, los análisis dan 21 mcg/ml para el
monohidrato de cefalexina y 19 mcg/ml para el éster metoxime-
tílico de la hetacefalexina. El resultado del análisis realiza-
do en un extracto en CHCl_3 de la solución dosificada de éste
30

1 metoximetílico de hetacefalexina confirma que el compuesto
fué administrado como éster intacto ya que la totalidad de
la actividad antibiótica es extraíble por CHCl_3 .

5 Los compuestos de esta invención son útiles en el tra-
tamiento de las infecciones bacterianas en los mamíferos,
incluído el hombre. Pueden ser administrados por vía oral
o parenteral pero preferiblemente se administran por vía
oral. Cuando se utilizan por vía oral, los compuestos de es-
ta invención pueden encontrarse en forma de cápsulas, table-
10 tas, polvos, soluciones líquidas, suspensiones, elixires o
similares. Los compuestos pueden utilizarse solos o en com-
binación con otros ingredientes activos. Pueden utilizarse
en composiciones que contienen uno o más vehículos farmacéuti-
camente aceptables así como otros ingredientes tales como
15 estabilizantes, ligantes, antioxidantes, preservativos, agen-
tes lubricantes, agentes suspensores, agentes controladores
de la viscosidad, aromatizantes y similares. Las composicio-
nes adecuadas son muy conocidas por los expertos en el cam-
po de las penicilinas y cefalosporinas.

20 Los compuestos de esta invención pueden administrarse
dentro de amplios límites de dosificación, por ejemplo desde
5 a 200 mg/kg de peso corporal al día, aproximadamente, en
dosis fraccionadas. Preferiblemente se administran a dosis
comprendidas aproximadamente entre 5 y 60 mg/kg de peso cor-
25 poral al día, en dosis fraccionadas. La dosis más preferida
para adultos es de 250 a 500 mg, administrada cada 6 horas.

Los siguientes ejemplos ilustran pero no limitan la
invención.

EJEMPLO 1

Ester metoximetílico de hetacefalexina

1
5
10
15
20
25

A una suspensión agitada de 4,5 g (0,0116 moles) de hetacefalexina en 100 ml de cloruro de metileno seco se agregan 1,4 ml (0,01 moles) de trietilamina y a la solución resultante se agregan 10 g de tamices moleculares Linde 4A. Al cabo de 30 minutos los tamices se separan por filtración y al filtrado agitado y enfriado (5°C) se agregan 1,6 ml (0,02 moles) de bromometil-metil-éter. Después de agitar durante 30 minutos a 5°C, la solución de cloruro de metileno se lava tres veces con 50 ml cada vez de agua fría. Después la solución de cloruro de metileno se seca brevemente sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora a presión reducida para dar un aceite. Este aceite se tritura varias veces con éter de petróleo (Skellysolve B) para dar un polvo sólido. El sólido se separa por filtración y se seca al aire para dar 1,85 g de un material que se disuelve en 25 ml de tetrahidrofurano, agregando después éter hasta el punto de turbidez. La solución turbia se filtra y se rascan las paredes de la vasija. Después de 2 horas de reposo, el sólido se separa por filtración, se lava con una pequeña cantidad de éter y se seca al aire. Después de secar a vacío sobre P_2O_5 , se obtienen 440 mg. Los espectros IR y RMN concuerdan con la estructura deseada pero indican la presencia de algunos contaminantes que no fueron identificados. La pureza estimada es del 80 %.

EJEMPLO 2

Ester metoximetílico de hetacefalexina

A. Hetacefalexina sódica

30
A una suspensión agitada de 36,5 g (0,1 moles) de mono-

1 hidrato de cefalexina en 150 ml de acetona y 100 ml de metanol se añaden 43,75 ml de una solución de hidróxido sódico al 10 % en peso/volumen en metanol, a lo largo de un periodo de 2 horas, no dejando nunca que el pH pase de 9. La solución
5 resultante se agita durante una hora más, durante la cual cristaliza parte del producto. Se añaden lentamente (gota a gota) 750 ml de acetona a lo largo de un periodo de 2 horas. Los cristales resultantes se separan por filtración, se lavan con acetona y se secan al aire. El producto se seca sobre P_2O_5 para dar 33 g de una sustancia que funde con descomposición a $215^\circ C$ (neto). Los espectros IR y RMN están bien definidos y concuerdan con la estructura deseada.

Análisis para $C_{19}H_{20}N_3O_4S.Na$:

Calculado : C, 55,75; H, 4,93; N, 10,27

Encontrado: C, 55,22; H, 4,90; N, 9,91

H_2O K.F. = 1,16 %

Encontrado (corregido para 1,16 % de H_2O):

C, 55,87; H, 4,82; N, 10,03

B. Ester metoximetílico de hetacefalexina

20 A una suspensión agitada de 12,27 g (0,03 moles) de hetacefalexina sódica en 200 ml de dimetilacetamida seca a $-18^\circ C$, se agrega gota a gota, a lo largo de 2 horas, una solución de 2,4 ml (0,03 moles) de bromometil-metil-éter en 60 ml de cloruro de metileno. Una hora después de completada
25 la adición, la casi solución se diluye con 1 litro de acetato de etilo y se extrae seis veces con 200 ml cada vez de agua. La capa orgánica se seca durante 10 minutos sobre sulfato sódico en un baño de hielo, agitando, se separa el sulfato sódico por filtración y el filtrado se concentra a vacío
30 a una temperatura inferior a $22^\circ C$, para formar un aceite

1 que se disuelve en 100 ml de acetonitrilo y se extrae tres
veces con 50 ml cada vez de n-heptano. La solución de aceto-
nitrilo se concentra hasta un aceite que se solidifica por
trituración repetida con n-heptano. El sólido seco pesa 6,9 g.
5 Después el sólido se suspende en 400 ml de éter durante 30
minutos, se filtra y se seca al aire para dar 5,5 g de un ma-
terial que se suspende en 200 ml de metilciclohexano donde
se rascan las paredes para inducir la cristalización. Des-
pués de suspender durante una hora, el producto se separa
10 por filtración, se lava con metilciclohexano y se seca al
aire. Después de secar a vacío sobre P_2O_5 se obtienen 4,8 g;
el análisis de RMN indica que el producto tiene una pureza
del 80-90 %.

15 Se disuelven 2 g del material anterior en 22 ml de te-
trahidrofurano y se diluye con éter hasta el punto de turbi-
dez. Al cabo de unos 30 minutos se filtra el precipitado
resultante. El filtrado se calienta ligeramente y de nuevo
se agrega éter hasta el punto de turbidez. Al cabo de 30
minutos, se filtra el precipitado resultante y el filtrado
20 se calienta una vez más, se diluye hasta el punto de turbidez,
se deja en reposo durante 30 minutos y se filtra. Esta vez
el filtrado se evapora a vacío a una temperatura inferior a
22°C hasta formar un aceite que se tritura dos veces con
20 ml de éter cada vez. La goma sólida se tritura después
25 con 25 ml de ciclohexano hasta que solidifica. El sólido se
separa por filtración, se lava con ciclohexano, se muele to-
davía húmedo en un mortero y se deja secar al aire. Después
de secar a vacío sobre P_2O_5 , se obtienen 1,2 g de un material
cristalino; los espectros IR y de RMN concuerdan con la es-
30 tructura deseada e indican que el producto tiene una pureza

1 del 95 % como mínimo; p.f. 107°C (desc.).

Análisis para $C_{21}H_{25}N_3O_5S$:

Calculado : C, 58,33; H, 5,83; N, 9,72.

Encontrado: C, 58,39; H, 5,51; N, 9,51.

5

EJEMPLO 3

Ester metoximetílico de hetacefalexina

10

Se repite el Ejemplo 2 con la excepción de que, en la Etapa B, el tratamiento se simplifica recogiendo el concentrado de acetonitrilo (aceite) y pasando directamente al proceso de fraccionamiento con tetrahidrofurano-éter seguido de trituración con ciclohexano, etc, para dar 6,2 g de material cristalino, p.f. 107°C (desc.). Los espectros IR y de RMN son comparables con el de un material de referencia.

15

Análisis para $C_{21}H_{25}N_3O_5S$:

Calculado : C, 58,33; H, 5,83; N, 9,72

Encontrado: C, 58,17; 58,59; H, 5,99, 5,86; N, 10,22

9,65.

H₂O K.F. = 1,12 %.

20

EJEMPLO 4

Ester metoximetílico de hetacefadroxil

A. Hetacefadroxil sódico

25

A una suspensión agitada de 37,7 g (0,095 moles) de hidrato de cefadroxil en 200 ml de acetona y 150 ml de metanol se agregan gota a gota, a lo largo de 2 horas, 43 ml de una solución al 10 % de NaOH en metanol, manteniendo el pH por debajo de 9 durante toda la adición. La solución resultante comienza pronto a depositar un precipitado gelatinoso y al cabo de 1 hora se agregan 600 ml de acetona con intensa agitación. Al cabo de 30 minutos, esta suspensión se vierte

30

en 1,2 litros de acetona con buena agitación y después de

1 30 minutos más, el precipitado blanco se separa por filtra-
ción, se lava tres veces con 200 ml de acetona cada vez y
después dos veces con 200 ml de éter de petróleo (Skellysol-
5 ve B). El producto se seca al aire y después se seca a vacío
sobre P_2O_5 para dar 40 g; p. des. 250-255°C, con oscureci-
miento por encima de 200°C. Los espectros IR y de RMN con-
cuerdan totalmente con la estructura deseada.

Análisis para $C_{19}H_{20}N_3O_5S.Na$:

Calculado : C, 53,65; H, 4,74; N, 9,88

10 Encontrado: C, 50,79; H, 5,17; N, 9,19

H_2O K.F. = 6,21 %

Encontrado (corregido para 6,21 % de H_2O):

C, 54,15; H, 4,90; N, 9,82.

15 B. Ester metoximetílico de hetacefadroxil

A una solución parcial agitada de 24,5 g (0,058 moles)
de hetacefadroxil sódico en 300 ml de dimetilacetamida (se-
cada durante 24 horas sobre tamices moleculares 3A), pre-
viamente enfriada a $-14^\circ C$, se agrega gota a gota una solu-
ción de 4,8 ml (0,06 moles) de bromoetil-metil-éter en 60 ml
20 de cloruro de metileno, a lo largo de un período de 45 minu-
tos. Quince minutos después de completada la adición, se re-
tira el baño refrigerante y la mezcla se agita durante una
hora. La temperatura final es de $17^\circ C$. La solución transpa-
25 rente resultante se vierte en 1 litro de acetato de etilo y
se lava seis veces con 200 ml cada vez de agua fría. La so-
lución de acetato de etilo se seca durante 10 minutos sobre
sulfato sódico, agitando y enfriando y después se filtra. El
30 acetato de etilo se separa a vacío a una temperatura infe-
rior a $22^\circ C$ para dar un aceite que se disuelve en 100 ml de
tetrahidrofurano y se diluye hasta el punto de turbidez con

1 éter. Al cabo de unos 15 minutos se filtra la solución tur-
bia y el proceso de dilución, adición de éter y después fil-
tración se repite cuatro veces más. Finalmente se añaden len-
tamente 500 ml de éter y el precipitado blanco que se forma
5 se separa por filtración. Después de secar al aire, pesa 5 g.
Este producto se agita durante una hora en 200 ml de n-hexa-
no y después se filtra. El rendimiento es de 4,9 g. Después
de secar a vacío sobre P_2O_5 a una presión inferior a 1 mm Hg,
10 el rendimiento es de 4,7 g. Los espectros IR y de RMN con-
cuerdan con la estructura deseada. El punto de fusión es de
110-115°C, con descomposición. La pureza estimada es del
85-90 %.

Análisis para $C_{21}H_{25}N_3O_6S$:

Calculado : C, 56,25; H, 5,63; N, 9,38

15 Encontrado: C, 54,54; H, 5,59; N, 9,15

H_2O K.F. = 2,25 %

Encontrado (corregido para 2,25 % de H_2O):

C, 55,80; H, 5,46; N, 9,36

EJEMPLO 5

Ester metoximetílico de hetacefalexina

A. Cefalexina sódica

20 A 125 ml de metanol se agregan 19 g (0,055 moles) de
cefalexina y después, agitando, se añade gota a gota, a lo
largo de 2 horas, una solución de hidróxido sódico al 10 %
25 en peso/volumen en metanol, manteniendo el pH por debajo
de 9 (se agregan aproximadamente 24 ml). La mezcla de reac-
ción se agita durante 15 minutos y después se agrega sobre
1 litro de acetato de etilo agitado. Después se agrega ace-
tato de etilo adicional hasta un volumen total de 3 litros.
30 Después de agitar durante una hora a 22°C, el producto se

1 separa por filtración, se lava con acetato de etilo y se se-
ca al aire. Después se seca a vacío sobre P_2O_5 durante 16
horas. El RMN concuerda con la estructura deseada.

B. Ester metoximetílico de cefalexina

5 A 100 ml de dimetilacetamida se agregan 7,4 g (0,02 mo-
les) de cefalexina sódica y la solución se enfría a $-14^\circ C$.
Después se añade gota a gota, a lo largo de 2 horas y agi-
tando, una solución de 1,6 ml (0,02 moles) de bromometil-me-
til-éter en 40 ml de cloruro de metileno. Una vez completa-
10 da la adición, la mezcla se agita durante una hora a $-14^\circ C$
y después se diluye con 500 ml de acetato de etilo. Se lava
cinco veces con 100 ml cada vez de agua y la capa orgánica
se seca sobre sulfato sódico. El sulfato sódico se separa
por filtración y el filtrado se concentra a vacío a una tem-
15 peratura inferior a $22^\circ C$ para formar un aceite. Se tritura
con metilciclohexano para dar un sólido que pesa 3,2 g. El
espectro de RMN indica que la pureza del producto es apro-
ximadamente del 80 %.

20 Este material se disuelve en 35 ml de tetrahidrofurano
y se agrega éter poco a poco hasta el punto de turbidez. Des-
pués de agitar durante 10 minutos, el precipitado resultante
se separa por filtración y se añade éter adicional al fil-
trado hasta el punto de turbidez. Se agita durante 10 minu-
tos, se filtra el precipitado resultante y se agrega éter
25 adicional al filtrado. Después de agitar durante 10 minutos,
se filtra el precipitado resultante y se agrega un gran exce-
so de éter al filtrado. Se agita durante 30 minutos y el pro-
ducto se separa por filtración, se lava con éter y se seca
al aire. Después de secar a vacío sobre P_2O_5 , se obtienen
30 1,55 g. El espectro de RMN concuerda con la estructura de-

1 seada e indica una pureza del 90 % como mínimo. El punto de fusión es de 140-145°C, con descomposición.

Análisis para $C_{18}H_{21}N_3O_5S$:

Calculado : C, 55,23; H, 5,41; N, 10,73

5 Encontrado: C, 55,41; H, 5,24; N, 10,32

C. Ester metoximetílico de hetacefalexina

Una solución al 5 % del éster metoximetílico de cefalexina en acetona se deja en reposo durante 24 horas a la temperatura ambiente y después la acetona se separa a vacío. La goma resultante se purifica mediante el proceso de fraccionamiento con tetrahidrofurano y éter, seguido de trituración con ciclohexano, etc, como se ha descrito en el Ejemplo 2 B, para dar el éster metoximetílico de hetacefalexina purificado.

15

EJEMPLO 6

Ester metoximetílico de hetacefadroxil

A. Cefadroxil sódico

A 500 ml de metanol se agregan 38,1 g (0,1 moles) de cefadroxil y después se añade gota a gota y agitando, a lo largo de un periodo de 2 horas, una solución de hidróxido sódico al 10 % en peso/volumen en metanol, manteniendo el pH por debajo de 9. (Se agregan 43 ml en total). Esta mezcla se agita durante 1 hora y se agrega sobre 3 litros de acetato de etilo. Después de agitar durante 1 hora a 22°C, el producto se separa por filtración, se lava con acetato de etilo y se seca a vacío sobre P_2O_5 . Se obtienen 27 g. El espectro de RMN concuerda con la estructura deseada.

20

25

B. Ester metoximetílico de cefadroxil

A 100 ml de dimetilacetamida se agregan 7,7 g (0,02 moles) de cefadroxil sódico y la mezcla se enfría a -17°C. Des

30

1 pués se añade gota a gota y agitando, a lo largo de un perio-
do de 2 horas, una solución de 1,6 ml (0,02 moles) de bromo-
metil-metil-éter (Aldrich) en 40 ml de cloruro de metileno.
Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agita
5 a -14°C durante 1 hora. Después se diluye con 500 ml de ace-
tato de etilo y se extrae cinco veces con 100 ml de agua cada
vez. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra
y el filtrado se concentra a vacío para dar un aceite. Este
aceite se disuelve en 25 ml de tetrahydrofurano y se agrega
10 éter hasta el punto de turbidez. Después de agitar durante
10 minutos, el precipitado resultante se separa por filtra-
ción y se agrega éter adicional. Esta mezcla se agita duran-
te 10 minutos y se filtra el precipitado resultante. Después
se añade al filtrado un exceso de éter y precipita el produc-
15 to. Se agita durante 1 hora, se separa por filtración, se la-
va con éter y se seca al aire. Después se seca a vacío sobre
P₂O₅ para dar 1,2 g. El espectro de RMN concuerda con la es-
tructura deseada e indica que el producto tiene una pureza
del 90 % como mínimo. El punto de fusión es de 205-210°C,
20 con descomposición.

Análisis para C₁₈H₂₁N₃O₆S:

Calculado : C, 53,06; H, 5,20; N, 10,31

Encontrado: C, 52,84; H, 5,06; N, 9,75.

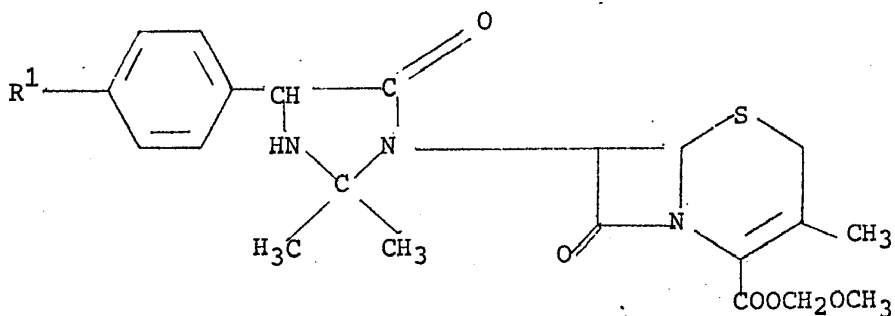
25 C. Ester metoximetílico de hetacefadroxil

Una solución al 5 % del éster metoximetílico de cefa-
droxil en acetona se deja en reposo durante 24 horas a la tem-
peratura ambiente y después se separa la acetona a vacío. La
goma resultante se purifica por el proceso de fraccionamiento
con tetrahydrofurano y éter, seguido de agitación en n-hexano,
etc, como se ha descrito en el Ejemplo 4 B, para formar el
éster metoximetílico de hetacefadroxil purificado.

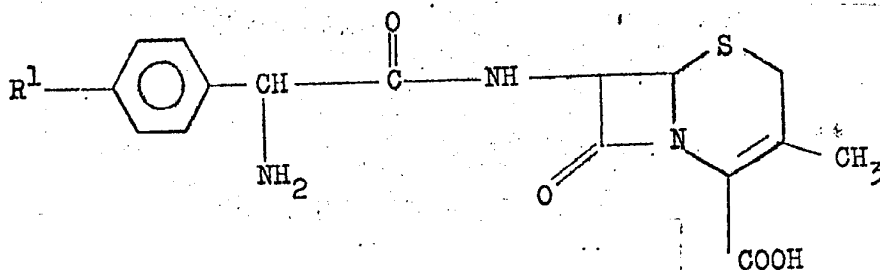
30 En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para preparar derivados de cefalosporina de fórmula:



cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar en cualquier orden un compuesto de fórmula:



con: a) acetona, y
b) bromometil-metil-éter.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R^1 es hidroxilo.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R^1 es hidrógeno.

4.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE CEFALOSPORINA.

