



CONFEDERAZIONE SVIZZERA
UFFICIO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

① CH 652 722 A5

⑤ Int. Cl.⁴: C 07 D 501/46

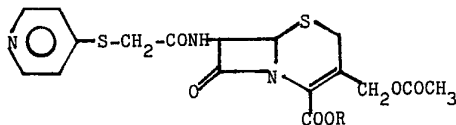
Brevetto d'invenzione rilasciato per la Svizzera ed il Liechtenstein
Trattato sui brevetti, del 22 dicembre 1978, fra la Svizzera ed il Liechtenstein

⑫ FASCICOLO DEL BREVETTO A5

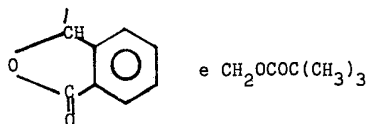
<p>⑲ Numero della domanda: 1585/81</p> <p>⑳ Data di deposito: 09.03.1981</p> <p>㉑ Priorità: 14.03.1980 IT 20666/80</p> <p>㉒ Brevetto rilasciato il: 29.11.1985</p> <p>㉓ Fascicolo del brevetto pubblicato il: 29.11.1985</p>	<p>㉔ Titolare/Titolari: DOB-FAR S.p.A., Vimercate/Milano (IT)</p> <p>㉕ Inventore/Inventori: Falciani, Marco, Milano (IT) Broggi, Renato, Milano (IT)</p> <p>㉖ Mandatario: Scheidegger, Zwicky & Co., Zürich</p>
--	---

⑤④ Esteri della cefapirina, loro sali e procedimenti per il loro ottenimento.

⑤⑦ Esteri della cefapirina aventi formula



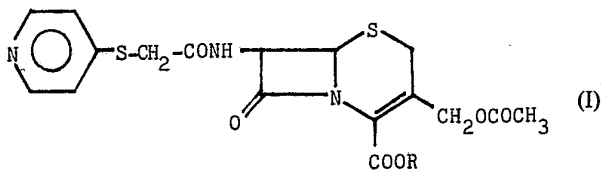
ove R è scelto dal gruppo costituito da



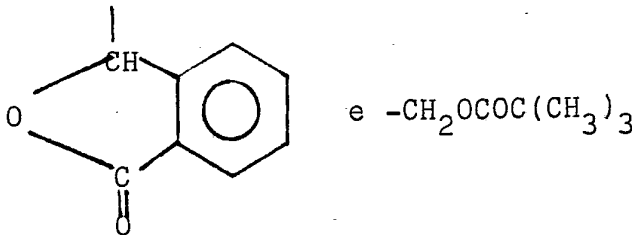
Tali esteri ed i loro sali, aventi attività antibiotica, sono ottenuti per reazione del 7-ACA con bromoftalide o clorometilpivalato in presenza di una alchilammina, ad una temperatura compresa tra 0 e +70° C. Il composto della reazione viene fatto reagire con cloruro cloridrato dell'acido 4-piridil-tioacetico. Dalla miscela di reazione si isola un sale del composto di formula (I), dopo lavaggio con acqua acida ed aggiunta di un acido farmaceuticamente accettabile, per trattamento con un opportuno solvente.

RIVENDICAZIONI

1. Esteri della cefapirina aventi formula



ove R è scelto dal gruppo costituito da:



2. Sali farmaceuticamente accettabili degli esteri di formula (I) secondo la rivendicazione 1.

3. Sali secondo la rivendicazione 2, scelti dal gruppo costituito dai cloridrati, p-toluensolfonati e β -naftalin-solfonati di esteri di formula (I).

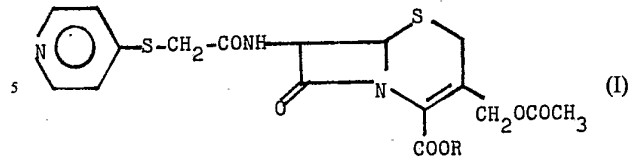
4. Procedimento per l'ottenimento dei sali degli esteri della cefapirina di formula (I) secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che si fa reagire il 7-ACA con bromoftalide o clorometilpivalato in presenza di una alchilammina, in un solvente scelto dal gruppo costituito da dimetilformamide, dimetil-
solfossido, dimetilacetamide, formamide, ad una temperatura compresa tra 0°C e $+70^\circ\text{C}$, per dare un estere del 7-ACA il quale viene fatto reagire, in un solvente organico polare aprotico clorurato ed in presenza di un accettore di acido cloridrico, con cloruro cloridrato dell'acido 4-piridil-tioacetico, dalla miscela di reazione il composto di formula (I) venendo isolato sotto forma di sale, dopo lavaggi con acqua acida a pH tra 1 e 4, ed aggiunta di un acido farmaceuticamente accettabile, per trattamento con un solvente scelto dal gruppo costituito da etere etilico ed etere di petrolio.

5. Procedimento per l'ottenimento degli esteri della cefapirina di formula (I) secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che si fa reagire un sale della cefapirina con bromoftalide o clorometilpivalato in un solvente scelto dal gruppo costituito da dimetilformamide, dimetilsolfossido, dimetilacetamide e formamide, ad una temperatura compresa tra 0°C e $+70^\circ\text{C}$, per dare un estere della cefapirina che viene isolato come base per evaporazione del solvente sotto vuoto ed a bassa temperatura.

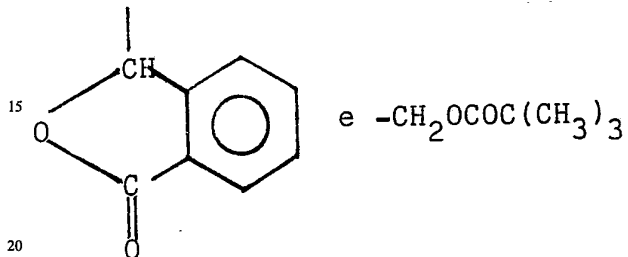
6. Procedimento secondo la rivendicazione 5, caratterizzata dal fatto che detto sale della cefapirina è un sale sodico.

7. Procedimento secondo la rivendicazione 4, caratterizzato dal fatto che detto acido farmaceuticamente accettabile è scelto dal gruppo costituito da acido cloridrico, acido p-toluensolfonico e β -naftalensolfonico.

La presente invenzione ha per oggetto nuovi esteri della cefapirina, loro sali e procedimenti per il loro ottenimento. Tali esteri hanno forma di struttura



10 ove R è scelto dal gruppo costituito da:

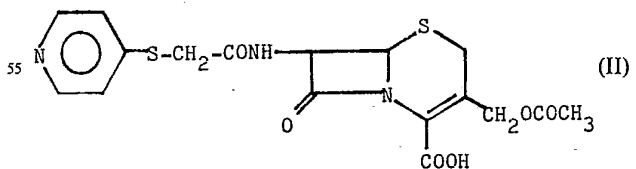


L'invenzione riguarda anche i sali farmaceuticamente accettabili degli esteri di formula (I) ed in particolare i cloridrati, i paratoluensolfonati e β -naftalin-solfonati. Gli esteri di formula (I) vengono ottenuti per reazione del 7-ACA con bromoftalide o clorometilpivalato in presenza di una alchilammina, in un solvente scelto dal gruppo costituito da dimetilformamide, dimetilsolfossido, dimetilacetamide, formamide ad una temperatura compresa tra 0°C e $+70^\circ\text{C}$, per dare un estere del 7-ACA il quale viene fatto reagire, in un solvente organico polare aprotico clorurato ed in presenza di un accettore di acido cloridrico, con cloruro cloridrato dell'acido 4-piridil-tioacetico, dalla miscela di reazione il composto di formula (I) venendo isolato sotto forma di sale, dopo lavaggi con acqua acida a pH tra 1 e 4 ed aggiunta di un acido farmaceuticamente accettabile, per trattamento con un solvente scelto dal gruppo costituito da etere etilico, etere di petrolio ed esano.

I composti di formula (I) possono essere ottenuti anche per reazione di un sale della cefapirina con bromoftalide o clorometilpivalato in un solvente scelto dal gruppo costituito da dimetilformamide, dimetilsolfossido, dimetilacetamide e formamide, ad una temperatura compresa tra 0°C e $+70^\circ\text{C}$, per dare un estere della cefapirina che viene isolato come base per evaporazione del solvente sotto vuoto ed a bassa temperatura, oppure come un suo sale per salificazione con un acido farmaceuticamente accettabile, quali l'acido cloridrico, acido p-toluensolfonico, acido β -naftalensolfonico.

I composti di formula I ed i loro sali sono antibiotici aventi attività simile a quella della cefapirina.

La cefapirina è un composto di formula



di per sé ben noto, descritto nel brevetto USA 3 422 100 e nel brevetto giapponese No. S 44-26107.

I composti di formula (I) ed i loro sali, impiegati nella terapia orale di infezioni batteriche, vengono assorbiti nell'organismo idrolizzandosi a dare cefapirina.

Al fine di rendere più chiara la comprensione delle caratteristiche della presente invenzione, ne verranno ora descritti alcuni esempi di attuazione non limitativi.

Esempio 1

Cloridrato estere ftalico del 7-ACA

In un pallone si caricano 250 ml di dimetil formamide (DMF) e 27,2 g (0,1 mole) di 7-ACA. Alla sospensione così ottenuta a 20°C si aggiungono 21,93 g (0,103 mole) di 3-bromoftalide. Si scalda a 40°C e in 3h si gocciolano 10,4 g (0,103 mole) di trietilamina (TEA). Finito il gocciolamento della TEA si lascia in agitazione a 40°C ancora per 2h. Si raffredda a 10°C e si diluisce con 300 ml di H₂O gelata. Si porta a pH 1,5 con HCl 37%, si estrae 2 volte con 100 ml di metil isobutilchetone (MIBK). Alla fase acquosa contenente l'estere ftalidico del 7-ACA si aggiungono 100 g di NaCl e 300 ml di metilene cloruro.

Si separano le fasi, la fase acquosa si estrae ancora con 150 ml di metilene cloruro; le fasi metileniche riunite si seccano con Mg SO₄ e il filtrato viene evaporato sotto vuoto. L'olio residuo trattato con etere di petrolio, cristallizza come solido bianco che si filtra, si lava con etere di petrolio e si secca a 40°C sotto vuoto. Si ottengono g 36 di cloridrato estere ftalidico del 7-ACA.

pf = 195°-200°C

Titolo in cloro = 7,94% pari al 96% del teorico

K.F. = 0,5%

[α]_D (c = 1, metanolo): +55°

TLC: macchia singola (eluente acetonitrile/acido formico = 20 : 1).

Seguendo lo stesso procedimento ma utilizzando dimetil solfossido (DMSO) invece di dimetil formamide si ottengono risultati analoghi.

Esempio 2

Cloridrato estere ftalidico della cefapirina (talpirina cloridrato)

In 300 ml di metilene cloruro si sciolgono 22 g (0,05 mole) di cloridrato estere ftalidico del 7-ACA e a 15°C si aggiungono 5,05 g (0,05 mole) di TEA per spostare l'acido cloridrico del cloridrato. Si aggiungono poi 30 ml di propilenoossido e a 15°C si aggiungono 11,2 g di cloruro cloridrato dell'acido 4-piridil tioacetico; si scalda a 25°C e si lascia reagire 1h e 30'.

La miscela di reazione si filtra su dicalite. La soluzione metilenica così ottenuta si stratifica con 100 ml di H₂O acida (pH 1,5) per acido cloridrico, poi si separa e la fase organica seccata su sodio si percola in 30' in 1000 ml di etere etilico mantenuto in agitazione.

Si ha formazione di un precipitato che dopo 30' si filtra, si lava con etere, quindi si secca a 40°C sotto vuoto. Si ottengono g 26,57 di talpirina cloridrato.

TLC = macchia singola (eluente CH₃CN / HCOOH = 20 : 1)

K.F. = 1,2%

[α]_D (c = 1, metanolo): +125°

E₁^{1%}_{cm} 260 mμ = 252.

Ripetendo lo stesso esempio ma usando come accettori di acido cloridrico delle basi del tipo dell'acetamide o del sodio bicarbonato, sono stati ottenuti risultati analoghi sia in resa di prodotto finito che in qualità.

Esempio 3

Tosilato estere ftalidico cefapirina (talpirina tosionato)

In un pallone si caricano 450 ml di dimetilformamide, poi 44,5 g (0,1 mole) di cefapirina sale sodico. A 15°C si aggiungono 21,3 g (0,1 mole) di 3-bromoftalide, si scalda a 40°C e dopo 1h e 30' la reazione è completa; si controlla su cromatografia in strato sottile usando come eluente CH₂CN 20: HCOOH 1.

Finita la sintesi, si raffredda a 0°C e si diluisce con 600 ml di H₂O gelata, si aggiungono anche 300 ml di metilene cloruro

e 19,0 g (0,1 mole) di acido paratoluensolfonico monoidrato; si aggiusta il pH a 1,5-1,7 con acido cloridrico 37% e dopo 30' in agitazione si separano le fasi. La soluzione metilenica, contenente talpirina tosionato, si secca con sodio solfato, si filtra e si diluisce con 1 l di etere etilico. Si ha cristallizzazione del prodotto, che si filtra, si lava con 100 ml di etere e si secca a 40°C sotto vuoto.

Si ottengono g 65,3 di talpirina tosionato.

K.F. 1,3%

TLC = macchia singola

[α]_D (c = 1, metanolo): +105°

P.F. = 185° dec

E₁^{1%}_{cm} 260 mμ = 212

Titolo microbiologico = 600 mcg/mg rispetto cefapirina sodica.

Seguendo lo stesso procedimento sopra descritto ma utilizzando dimetilsolfossido invece di dimetilformamide si hanno risultati analoghi.

Esempio 4

β-Naftalin solfonato estere ftalidico cefapirina (talpirina napsilato)

In un pallone si caricano 450 ml di DMF, poi 44,5 g (0,1 mole) di cefapirina sale sodico; a 15°C si aggiungono 21,3 g (0,1 mole) di bromoftalide, si scalda a 35°C e dopo 2h la reazione è completa. Si raffredda a 0°C e si diluisce con 600 ml di H₂O gelata, si aggiungono 300 ml di CH₂Cl₂, si aggiusta il pH a 1,3-1,5 con HCl concentrato e si aggiungono 24 g (0,1 mole) di β-naftalin solfonato sodico; si mantiene il pH a 1,3-1,5 con HCl concentrato per 30'.

Si separano le fasi e la fase metilenica si secca con Na₂SO₄ anidro, si filtra e si diluisce con 1500 ml di etere etilico, ottenendo un prodotto che si filtra, si lava con 150 ml di etere etilico e si secca a 40°C sotto vuoto.

Si ottengono g 67 di talpirina napsilato.

K.F. = 0,8%

[α]_D (c = 1, metanolo): +100°

TLC = macchia singola

E₁^{1%}_{cm} = 260 mμ = 205

Titolo microbiologico = 585 mcg/mg rispetto cefapirina sodica.

Seguendo lo stesso procedimento sopra descritto ma utilizzando dimetil solfossido invece di DMF si ottengono risultati analoghi.

Inoltre se invece di utilizzare cefapirina sodica si utilizzano 42,3 g (0,1 mole) di cefapirina acida salificata al carbossile con 10,1 g (0,1 mole) di TEA si hanno i medesimi risultati riportati negli esempi 3 e 4.

Esempio 5

Estere ftalidico della cefapirina (talpirina)

In pallone si caricano 400 ml di DMSO poi 44,5 g (0,1 mole) di 3-bromoftalide, si scalda a 40°C e dopo 1h e 30' la reazione è completa, si controlla su cromatografia su strato sottile usando come eluente CH₃CN 20: HCOOH 1.

Finita la sintesi si raffredda a 0°C e si diluisce con 550 ml H₂O gelata, si aggiunge HCl 37% fino a pH 1-1,2 e si estrae due volte con 100 ml di toluene. Alla fase acquosa così ottenuta si stratificano 300 ml di metilene cloruro e si porta a pH 4,5-5 con NaOH4N.

Si separano le fasi e la fase acquosa si estrae ancora con 50 ml di metilene cloruro; si riuniscono gli estratti metilenici e si evaporano a 10°C sotto vuoto. Si ottiene un residuo denso che si sgrana con etere di petrolio e si filtra.

Si ottengono g 44 di estere ftalidico della cefapirina.

K.F. = 1%

TLC = macchia singola

P.F. = 135°C con decomposizione

$$\alpha_D = (C = 1, \text{MeOH}) + 136^\circ$$

Titolo microbiologico = 750 mcg/mg rispetto cefapirina acida.

Esempio 6

Cloridrato estere pivalico del 7-ACA

In pallone si introducono 250 ml di DMF e 27,2 g (0,1 mole) di 7-ACA; a 15°C si aggiungono 15 g (0,1 mole) di clorometil pivalato, si scalda a 40°C e si aggiungono in 3h 10,1 g (0,1 mole) di trietilamina.

Finita l'aggiunta si lascia ancora 2h a 40°C. Si raffredda a 10°C e si filtra la sospensione; nel precipitato isolato oltre alla trietilamina cloridrato è presente 7-ACA pari al 20% della quantità usata inizialmente e che viene recuperata. La soluzione filtrata si raffredda a 0°C e si diluisce con 100 ml di MIBK e 300 ml di H₂O gelata, si aggiusta il pH a 0,8 con HCl 37% e dopo 10' in agitazione si decanta: la soluzione del MIBK si scarta, mentre alla fase acquosa si aggiungono 50 g di sodio cloruro e 250 ml di metilene cloruro. Si separano nuovamente le fasi e lo strato acquoso si estrae ancora con 100 ml di metilene cloruro; gli estratti metilenici riuniti si seccano su sodio solfato anidro e il filtrato viene evaporato sotto vuoto. L'olio residuo trattato con etere di petrolio 200 ml cristallizza come solido color crema che si filtra, si lava con etere di petrolio e si secca a 40°C sotto vuoto.

Si ottengono g 28,7 di cloridrato estere pivalico del 7-ACA. P.F. = 180°-185°C

Titolo in cloro Cl⁻ = 8,15% pari al 97% del teorico

K.F. = 0,35%

$[\alpha]_D (C = 1, \text{Metanolo}) : 56,5^\circ$

TLC = macchia singola (eluente acetonitrile/acido formico = 20 : 1).

Seguendo lo stesso procedimento ma utilizzando DMSO invece di DMF si ottengono risultati analoghi.

Esempio 7

Cloridrato estere pivalico della cefapirina (pivpirina cloridrato)

In un pallone di reazione si introducono 200 ml di metilene cloruro poi 21,13 g (0,05 mole) di cloridrato estere pivalico del 7-ACA; a 15°C si aggiungono 5,05 g (0,05 mole) di trietilamina per spostare l'acido cloridrico del cloridrato. Si aggiungono 25 ml di propilenoossido e 11,2 g (0,05 mole) di cloruro cloridrato dell'acido 4-piridil tioacetico, si scalda a 25°C e si lascia reagire 1h e 45'. La miscela di reazione si filtra su dicalite. La soluzione metilenica così ottenuta si stratifica con 100 ml di H₂O acida (pH 1,5) per acido cloridrico, si separa, si secca, su magnesio solfato e, dopo filtrazione, in agitazione si diluisce in 30' con 1000 ml di etere etilico.

Si ha formazione di precipitato che dopo 30' si filtra, si lava con etere, quindi si secca a 40°C sotto vuoto.

Si ottengono g 21,5 di cloridrato estere pivalico cefapirina (pivpirina cloridrato)

TLC = macchia singola (eluente acetonitrile: acido formico = 20 : 1)

K.F. = 1%

$[\alpha]_D (c = 1, \text{metanolo}) : +130^\circ$

Titolo in cloro: Cl⁻ = 5,87% pari al 95% del teorico

Titolo microbiologico = 720 mcg/mg rispetto cefapirina acida.

Ripetendo lo stesso esempio ma usando accettori di acido cloridrico diversi come sodio carbonato e acetamide sono stati ottenuti risultati analoghi sia in resa che in qualità di prodotto finito.

Esempio 8

Cloridrato estere pivalico della cefapirina (pivpirina cloridrato)

In un pallone si introducono 290 ml di DMF 22,25 g (0,05 mole) di cefapirina sodica e a 15°C si aggiungono 7,52 g (0,05 mole) di clorometil pivalato. Si innalza la temperatura fino a 35°C e si mantiene in agitazione 12h. Dopo 12h la reazione è completa, si raffredda a 0°C, si diluisce con 300 ml di acqua satura di sodio cloruro, si aggiusta il pH a 1-1,2 con acido cloridrico 37% e dopo 15' in agitazione si decantano le fasi; lo strato acquoso si estrae nuovamente con 100 di metilene cloruro. Gli estratti metilenici riuniti si seccano su magnesio solfato e il filtrato si aggiunge in 30' a 2000 ml di etere etilico; il precipitato formatosi si filtra, si lava con etere etilico e si secca a 40°C sotto vuoto.

Si ottengono g 22,5 di cloridrato estere pivalico della cefapirina (pivpirina cloridrato)

KF = 1,3%

TLC = macchia singola (eluente acetonitrile : acido formico = 20 : 1)

$[\alpha]_D (c = 1, \text{metanolo}) : +132^\circ$

Titolo in cloro = 5,93% pari al 96% del teorico

$E_{1\text{cm}}^{1\%} 260 \text{ m}\mu = 270$

Titolo microbiologico = 721 mcg/mg come cefapirina acida.

Seguendo la stessa metodologia sopra descritta ma utilizzando DMSO invece di DMF si ottengono risultati analoghi.

Esempio 9

Tosilato estere pivalico della cefapirina (pivpirina tosilato)

In un pallone di reazione si introducono 200 ml di metilene cloruro, poi 21,13 g (0,05 mole) di cloridrato estere pivalico del 7-ACA; a 0° si aggiungono 5,05 g (0,05 mole) di trietilamina che serve per spostare l'acido cloridrico del cloridrato. Si aggiungono 3,54 g (0,06 mole) di acetamide e 11,2 g (0,05 mole) di cloruro cloridrato dell'acido 4-piridil tioacetico; si ha innalzamento di temperatura fino a +5°C e si mantiene in agitazione a questa temperatura per 1h e 30'. La miscela di reazione così ottenuta si filtra su dicalite quindi si aggiungono 100 ml H₂O satura di sodio cloruro, 9,5 g di acido paratoluensolfonico monoidrato (0,05 mole) acido cloridrico fino a pH 1-1,2; dopo 30' in agitazione a questo pH a 10°C si decanta, la fase organica si secca su Na₂SO₄ anidro, quindi si aggiunge in 30' a 1500 ml di etere etilico. Si ha formazione di precipitato che dopo 30' si filtra si lava con etere e si secca a 40°C sotto vuoto.

Si ottengono g 26,55 di tosilato dell'estere pivalico della cefapirina (pivpirina tosilato).

KF = 2,2%

TLC = macchia singola (acetonitrile: acido formico = 20 : 1)

$[\alpha]_D (c = 1, \text{metanolo}) : +108^\circ$

$E_{1\text{cm}}^{1\%} 260 \text{ m}\mu = 220$

Titolo microbiologico = 575 mcg/mg rispetto cefapirina acida.

P.F. = 191°-195° dec.

Seguendo l'esempio sopra descritto si possono ottenere vari sali di pivpirina utilizzando (0,05 moli) di un acido per esempio del tipo β-naftalin solfonico ottenendo i rispettivi napsilati.

Esempio 10

Estere pivalico della cefapirina (pivpirina)

In pallone si caricano 200 ml di DMSO poi 22,25 g (0,1 mole) di cefapirina sale sodico. A 15°C si aggiungono 7,52 g (0,05 mole) di clorometilpivalato. Si innalza la temperatura a 40°C e dopo 12h la reazione è completa.

Finita la sintesi si raffredda a 0°C e si diluisce con 200 ml di H₂O gelata, si aggiunge HCl 37% fino a pH 1-1,2 e si estrae

due volte con 50 ml di toluene. Alla fase acquosa così ottenuta si stratificano 150 ml di metilene cloruro e si porta a pH 4,5-5 con NaOH4N.

Si separano la fasi e la fase acquosa si estrae ancora con 30 ml di metilene cloruro; si riuniscono gli estratti metilenici e si evaporano a 10°C sotto vuoto.

Si ottiene un residuo denso che si sgrana con etere di petro-

lio, si filtra, si lava con 30 ml di etere di petrolio e si ottengono g 42 di estere pivalico della cefapirina (pivpirina)

K.F. 0,7%

TLC: macchia singola

5 P.F. = 115° dec

$[\alpha_D = (c = 1, \text{metanolo}) + 140^\circ$

Titolo microbiologico: 770 mcg/mg rispetto cefapirina acida.