

44,348

441348

24 NOV 1976
CONCEDIDA

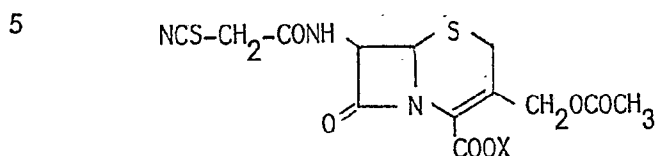
Int. SIA. C. 07 D // A. G. K

PATENTE DE INVENCION

por veinte años,
para todo el territorio español por "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION
DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO CEFALOSPORANICO", cuyo privilegio
se solicita a favor de la entidad nacional FERRER INTERNACIONAL,
S.A., domiciliada en Barcelona, Gran Vía Carlos III, nº 94.

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención tiene por objeto la obtención de nuevos antibióticos de la serie de las Cefalosporinas, cuya fórmula general es la siguiente:

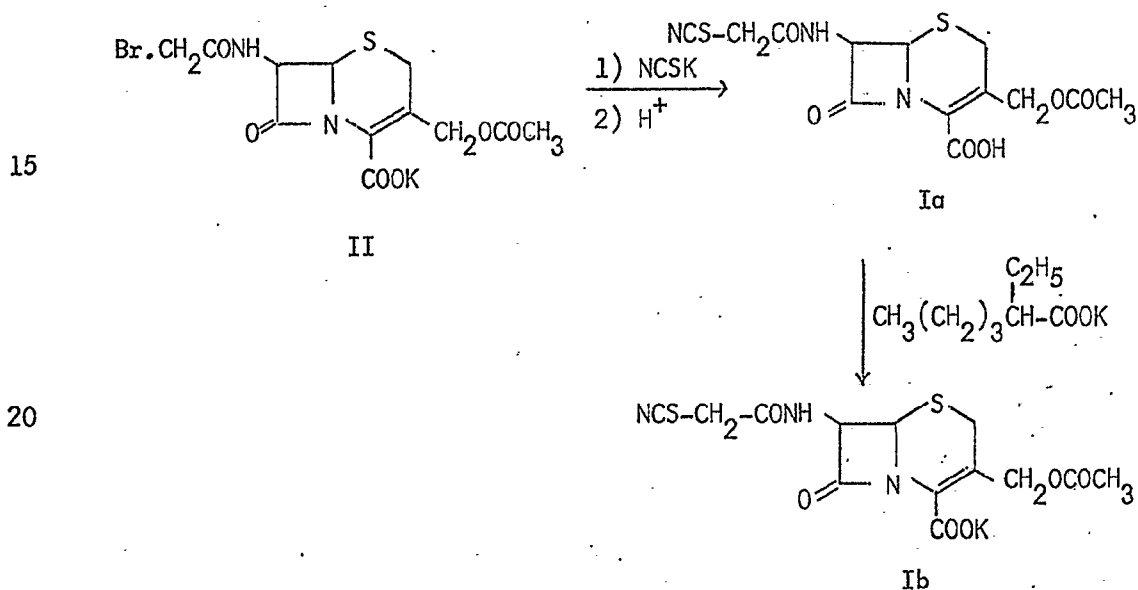


I (Ia, X=H ; Ib, X=K)

10 El compuesto Ia de la presente invención ha mostrado una -
baja toxicidad aguda en ratón: por vía oral la DL₅₀ está com-
prendida entre 2 y 4 g/kg. Sus concentraciones mínimas inhibi-
torias medidas por el método de diluciones dobles en medio lí-
quido se han determinado para varios gérmenes. Dichos resulta-
15 dos se dan en la tabla siguiente:

Compuesto Ia	
Germen	C.M.I. (µg/ml)
S.aureus 12.600	5
20 S.aureus 11.632	10
S.aureus 10.390	5
S.aureus 6.020	10
S.epidermitis 14.990	5
Sar.lútea 9.341	5
25 Streptoc.faccalis 19.433	> 50
E.coli 11.775	> 50
Prot.vulgaris 13.315	50
Kleb.pneumoniae 13.883	> 50
Pseud.aeruginosa 10.145	> 50
30	

La obtención de los productos objeto de la presente invención se efectúa por reacción de una sal alcalina del ácido 7-(bromo-acetamido)-cefalosporánico (II), preparada según el método descrito en la Patente Británica Nº 1,333.222, con sulfocianuro potásico en medio hidroalcohólico y posterior acidificación, con lo cual se obtiene el compuesto Ia en forma de sólido blanco cristalino. Un ulterior tratamiento con 2-etil-hexanoato potásico en medio alcohólico rinde el derivado potásico Ib (por precipitación, al resultar insoluble en dicho medio orgánico) también como sólido cristalino blanco. Esquemáticamente las reacciones son:



Hecha la descripción del invento, se describen a continuación unos ejemplos prácticos, no limitativos, referidos al posible camino para su obtención, según las líneas del procedimiento preconizado, industrializable naturalmente empleando cantidades mayores a las expuestas.

EJEMPLO 1) (Síntesis del ácido 7-(sulfociano-acetamida)-cefalospórónico) (Ia)

4,31 g (0,01 moles) de la sal potásica del ácido 7-(bromo-acetamida)-cefalospórónico (II) y 0,97 g (0,01 moles) de sulfocianuro potásico se disuelven en 30 ml de una mezcla de etanol: agua (1:1) a temperatura ambiente. La disolución formada se re-
5 fluye 5 minutos y se enfría rápidamente en baño de hielo. El producto de la reacción se evapora a sequedad, se disuelve en 20 ml de agua y en presencia de 20 ml de acetato de etilo se -
10 lleva a pH = 2 por adición de ClH 3 N. La fase orgánica, separada y lavada dos veces con 5 ml de agua cada vez, se seca sobre sulfato magnésico. Por evaporación a sequedad se obtiene -
el ácido 7-(sulfociano-acetamida)-cefalospórónico en forma de sólido cristalino blanco (51% de rendimiento). El p.f. es 147-
15 149°C (d) y presenta un máximo de absorción en U.V. a 263 nm -
($E_{1cm}^{1\%} = 162,7$ en etanol).

EJEMPLO 2) (Síntesis de la sal potásica del ácido 7-(sulfo--ciano-acetamida)-cefalospórónico) (Ib)

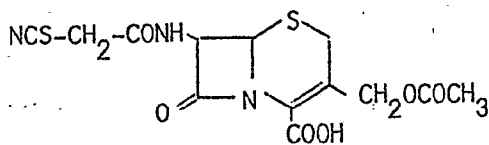
Se sigue la metodología descrita en el ejemplo anterior hasta
20 tener la fase orgánica secada sobre sulfato magnésico. Esta fase orgánica, una vez filtrada se trata con 2-etil-hexanoato potásico en n-butanol, separándose la sal potásica del ácido 7-(sulfociano-acetamida)-cefalospórónico en forma de sólido cristalino blanco, que lavado con acetona y secado sobre pentóxido
25 de fósforo presenta un máximo de absorción en U.V. a 263 nm -
($E_{1cm}^{1\%} = 210,9$ en agua). El rendimiento es del 49%.

Descrita la esencialidad de la invención de modo suficiente como para poder ser llevada a la práctica por técnico en la materia, se recaba hacer extensivo el privilegio que se solicita
30 a las variaciones de detalle que no alteren a la esencia de la invención resumida en sus detalles de novedad en la siguiente

nota reivindicatoria que extracta, resume y complementa a la memoria que antecede.

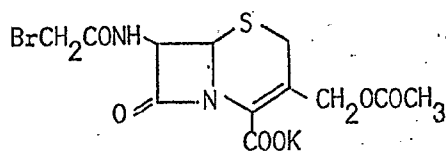
NOTA REIVINDICATORIA

1) - Procedimiento de obtención de nuevos derivados del ácido cefalosporánico, tal como el ácido 7-[sulfociano-acetil]-7-amino-cefalosporánico (Ia):



Ia

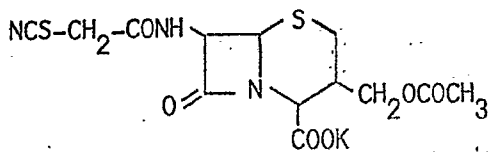
caracterizado por hacer reaccionar una sal alcalina del ácido 7-(bromo-acetamida)-cefalosporánico, preferentemente su sal potásica, de fórmula II:



II

con sulfocianuro potásico en solución acuosa de un alcohol, - preferentemente el etílico y ulterior acidificación.

2) - Procedimiento de obtención de nuevos derivados del ácido cefalosporánico, tal como la sal potásica del ácido 7-[sulfociano-acetil]-7-amino-cefalosporánico (Ib):



Ib

por tratamiento del compuesto Ia en un disolvente polar, preferentemente el acetato de etilo, con una solución alcohólica, - preferentemente n-butanólica, de la sal potásica de un ácido, - el cual sea soluble en dicho medio, preferentemente el 2-etil-

hexanoico.

3) - PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO CEFALOSPORANICO.

Todo ello tal y conforme queda descrito en la memoria que antecede y que consta de seis hojas mecanografiadas y foliadas por una sola cara.

Barcelona para Madrid,

FERRER INTERNACIONAL, S.A.

p.a.

PASCUAL CIVANTO

P. P.



Firmado: Francisco Gil Mulero