

441349

24 NOV. 1976
CONCEDIDA

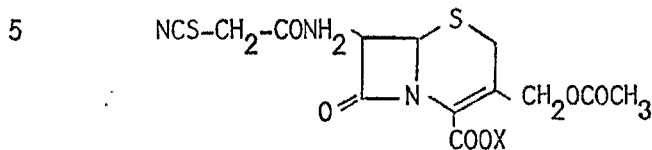
Int. Cl.: C. 07D // A 61 K

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:



donde X significa hidrógeno o potasio.

10 El compuesto Ia de la presente invención ha mostrado una baja toxicidad aguda en ratón: por vía oral la DL₅₀ está comprendida entre 2 y 4 g/kg. Sus concentraciones mínimas inhibitorias medidas por el método de diluciones dobles en medio líquido se han determinado para varios gérmenes. Dichos resultados se dan

15 en la tabla siguiente:

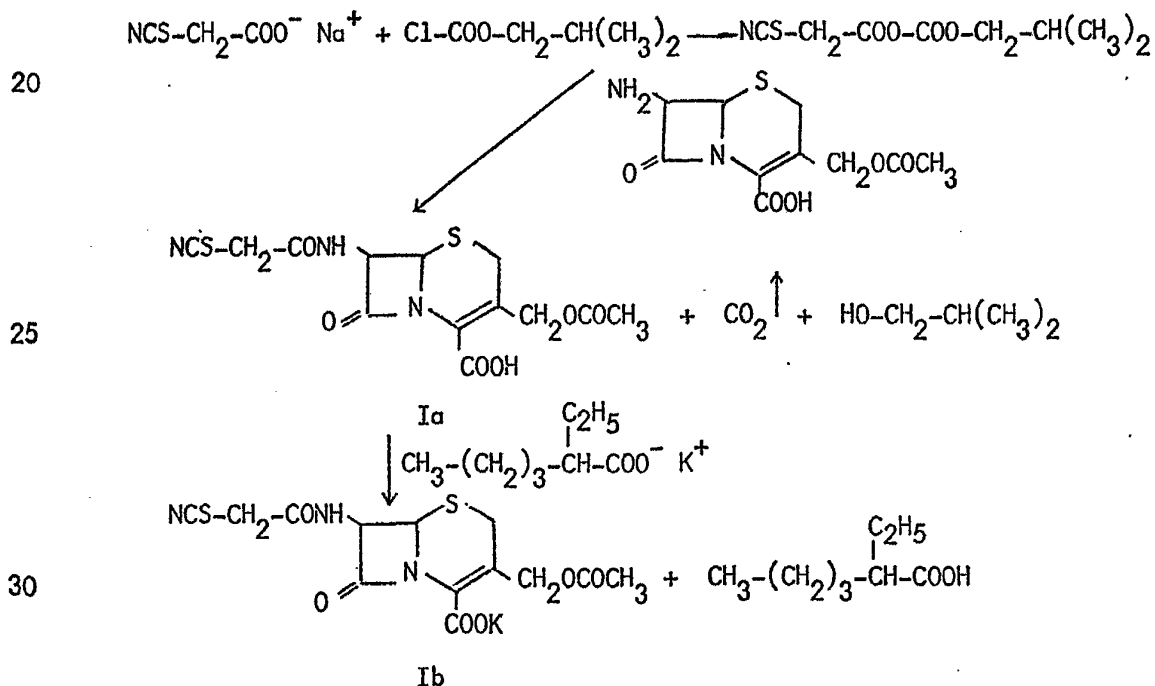
Compuesto Ia	
Germen	C.M.I. (g/ml)
S.aureus 12.600	5
S.aureus 11.632	10
20 S.aureus 10.390	5
S.aureus 6.020	10
S.epidermitis 14.990	5
Sar.lútea 9.341	5
Streptoc.faecalis 19.433	> 50
25 E.coli 11.775	> 50
Prot.vulgaris 13.315	50
Kleb.pneumoniae 13.883	> 50
Pseud.aeruginosa 10.145	> 50

30

La obtención del producto Ia de la presente invención se efectua por reacción de una forma activada del ácido sulfociano-acético, por ejemplo su anhídrido mixto formado con un cloroformiato de alquilo, con ácido 7-amino-cefalosporánico. La
 5 ralización práctica de estas reacciones se efectua conveniente-
 mente en un disolvente etéreo, como el tetrahidrofurano acuoso,
 a partir de una sal alcalina del ácido sulfociano-acético, ob-
 tenida según metódica descrita en la Patente Holandesa Nº 80957,
 y a temperatura no superior a la del ambiente. Por acidifica-
 10 ción de la fase acuosa se obtiene el ácido 7-(sulfociano-aceta-
 mida)-cefalosporánico (Ia) en forma de sólido cristalino blanco.

Por tratamiento del producto Ia en un disolvente polar, pre-
 ferentemente el acetato de etilo, con una solución, por ejemplo
 n-butanólica de la sal potásica de un ácido soluble en dicho -
 15 medio, preferentemente el 2-etil-hexanoico, se obtiene por pre-
 cipitación la sal potásica del ácido 7-(sulfociano-acetamida)-
 cefalosporánico (Ib) en forma de 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)-cefalosporánico) (Ia)

Se preparan dos disoluciones, A y B. La disolución A se prepara suspendiendo 2,085 g (0,015 moles) de sulfociano-acetato sódico en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro y enfriando la mezcla a -10°C. Sobre esta suspensión se adicionan 2,05 g (0,015 moles) de cloroformiato de isobutilo disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano, gota a gota y con agitación. La disolución B se prepara independientemente, adicionando 1,51 g (0,015 moles) de trietilamina sobre una suspensión de 4,08 g (0,015 moles) - de ácido 7-amino-cefalosporánico en 30 ml de tetrahidrofurano: agua (1:1). La disolución B se añade gota a gota, con agitación y a una temperatura comprendida entre -5°C y 0°C, sobre la disolución A. Finalizada esta operación, se agita la mezcla de - reacción a 5°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante otra hora. El producto de reacción se filtra. Se evapora el tetrahidrofurano del filtrado y la fase acuosa se lava dos veces con 10 ml de acetato de etilo cada vez. La fase acuosa, en presencia de 15 ml de acetato de etilo, se lleva a pH = 2 por adición de ClH 3N. La fase orgánica, separada y lavada dos veces con 10 ml de agua cada vez, se seca sobre sulfato magnésico. - Por evaporación a sequedad se obtiene el ácido 7-(sulfociano-acetamida)-cefalosporánico en forma de sólido cristalino blanco (65% de rendimiento). El p.f. es 147-9°C (d) y presenta un máximo de absorción en U.V. a 263 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 162,7$ en etanol).

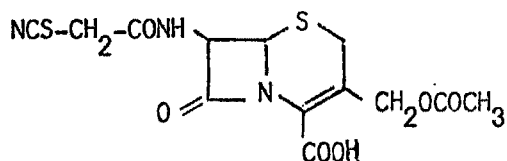
EJEMPLO 2 - (Síntesis de la sal potásica del ácido 7-sulfocianoacetamida)-cefalosporánico) (Ib)

Se sigue la metódica descrita en el ejemplo anterior hasta 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)-cefalosporánico en forma de sólido cristalino blanco, que lavado con acetona y secado sobre pentóxido de fósforo presenta un máximo de absorción en U.V. a 263 nm - $(E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 210,9$ en agua). El rendimiento es del 63%.

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 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):

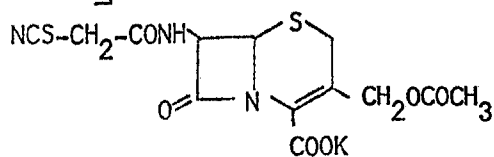


caracterizado por hacer reaccionar, a temperatura no superior a la ambiente, una forma activada del ácido sulfociano-acético, preferentemente su anhídrido mixto formado con un cloroformiato de alquilo, con ácido 7-amino-cefalosporánico en un disolvente acuoso básico, preferentemente el formado por una mezcla de

tetrahidrofurano y trietilamina, seguida de acidificación.

5 2) - Procedimiento de obtención de nuevos derivados del ácido cefalosporánico caracterizado porque el anhídrido mixto citado en la reivindicación 1ª se prepara del ácido sulfociano-acético por reacción de una sal alcalina del mismo y un cloroformiato -
de alquilo, preferentemente el de isobutilo en un disolvente -
anhídrido tipo éster, tal como el tetrahidrofurano y a temperatura inferior a 0°C.

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



15 por tratamiento del compuesto Ia en un disolvente polar, preferentemente el acetato de etilo, con una solución alcohólica, preferentemente de n-butanol, de la sal potásica de un ácido, el -
cual sea soluble en dicho medio, preferentemente el 2-etil-hexanoico.
20

4) - 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