

441350

Int. Cl.: C07D//A61K

24 NOV. 1976
CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

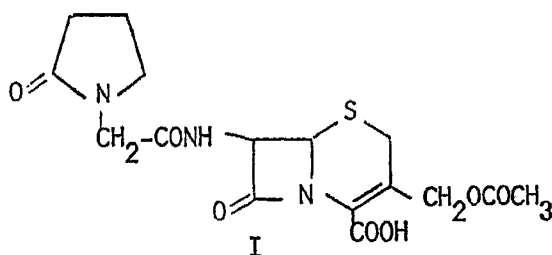
por veinte años,

para todo el territorio español por "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN NUEVO DERIVADO DEL ACIDO CEFALOSPORANICO", cuyo privilegio se solicitó a favor de la entidad nacional FERRER INTERNACIONAL, S.A., domiciliada en Barcelona, Gran Vía Carlos III, 94.

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención tiene por objeto la obtención de un - nuevo antibiótico de la serie de las Cefalosporinas, cuya fórmula estructural es la siguiente:

5



10 Su nombre químico es ácido 7-[2-pirrolidona-N-acetamida]-cefalosporánico.

El compuesto de la presente invención ha mostrado una baja toxicidad aguda en el ratón (por v.o. la $DL_0 \geq 4$ g/kg y por vía i.m. la $DL_0 \geq 4$ 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 en la tabla siguiente:

15

25

30

Germen	C.M.I. (μ g/ml)
S.aureus 12.600	5
S.aureus 11.632	5
S.aureus 10.390	5
S.aureus 6.020	5
S.epidermitis 14.990	5
Sar.lútea 9.341	5
Streptoc.faecalis 19.433	>50
E.coli 11.775	>50
Prot.vulgaris 13.315	>50
Kleb.pneumoniae 13.885	>50
Pseud.aeruginosa 10.145	>50

La obtención del producto objeto de la presente invención - se efectua por reacción de una forma activada del ácido 2-pi-- rrolidona-N-acético, por ejemplo su anhídrido mixto formado - con un cloroformiato de alquilo, con ácido 7-amino-cefalosporá
5 nico. La realización práctica de estas reacciones se efectua - convenientemente en un disolvente etéreo, como el tetrahidrofu rano acuoso en presencia de una base, como por ejemplo, la - trietilamina y a temperatura no superior a la del ambiente. Por acidificación de la fase acuosa se obtiene el ácido 7-[2-pirra
10 lidona-N-acetamida]-cefalosporánico en forma de sólido crista- lino blanco.

Hecha la descripción del invento, se describe a continua-- ción un ejemplo práctico, no limitativo, referido al posible - camino para su obtención, según las líneas del procedimiento - preconizado, industrializable naturalmente, empleando cantida-
15 des mayores a las expuestas.

EJEMPLO (Síntesis del ácido 7-[2-pirrolidona-N-acetamida]-ce-
falosporánico)

Se preparan las disoluciones, A y B. La disolución A se pre
20 para disolviendo 1,43 g (0,01 mol) de ácido 2-pirrolidona-N- acético 1,01 g (0,01 mol) de trietilamina en 20 ml de tetrahi- drofurano anhidro y se enfría a -10°C. Sobre esta disolución - se adicionan 1,365 g (0,01 mol) de cloroformiato de isobutilo disueltos en 10ml de tetrahidrofurano anhidro, gota a gota y -
25 con agitación. La disolución B se prepara independientemente, adicionando 1,01 g (0,01 mol) de trietilamina sobre una suspen- sión de 2,72 g (0,01 mol) de ácido 7-amino-cefalosporánico en 40 ml de tetrahidrofurano = agua (1:1). La disolución B se oña de gota a gota, con agitación y a temperatura comprendida entre
30 -5°C y 0°C, sobre la disolución A. Finalizada esta operación,

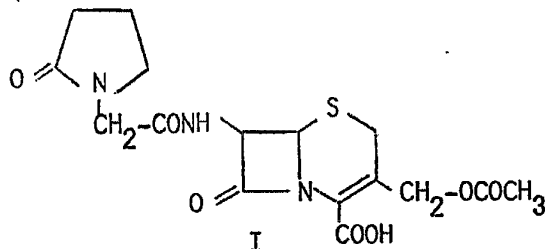
se agita la mezcla de reacción a 5°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante otra hora. El producto de reacción se filtra. Se evapora el tetrahidrofurano del filtrado y la fase acuosa se lava dos veces con 20 ml de acetato de etilo cada vez. La fase acuosa, en presencia de 30 ml de acetato de etilo, se lleva a pH = 2 por adición de ClH 3N, separándose un sólido que corresponde al producto buscado. La fase orgánica, separada y lavada dos veces con 10 ml de agua cada vez, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se lleva a sequedad obteniéndose un sólido que juntado con el anterior se recristaliza de metanol. Se obtiene de este modo el ácido 7-[2-pirrolidona-N-acetamida]-cefalosporánico en forma de sólido cristalino blanco. El p.f. es 210-6°C (d) y presenta un máximo de absorción en U.V. a 264 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 185,6$ en agua). El rendimiento es del 73%.

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 un nuevo derivado del ácido cefalosporánico de fórmula I:

25



30

caracterizado por hacer reaccionar, a temperatura no superior

5 a la ambiente, una forma activa del ácido 2-pirrolidona-N-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, seguido de acidificación.

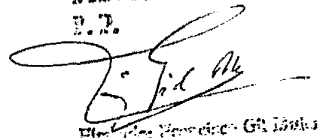
10 2) - Procedimiento de obtención de un nuevo derivado del ácido cefalosporánico según la reivindicación 1ª, caracterizado por preparar el anhídrido mixto del ácido 2-pirrolidona-N-acético por reacción entre una sal de dicho ácido, preferentemente con trietilamina, y un cloroformiato de alquilo, preferentemente el de isobutilo en un disolvente anhidro tipo éter tal como el tetrahidrofurano y a temperatura inferior a 0°C.

15 3) - PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN NUEVO DERIVADO DEL ACIDO CEFALOSPORANICO.

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

Barcelona para Madrid, 17/11/65
FERRER INTERNACIONAL, S.A.
p.a.

PASCUAL CERRA
E.R.



Hecho en Madrid a 17 de Noviembre de 1965