



19	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	447782		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

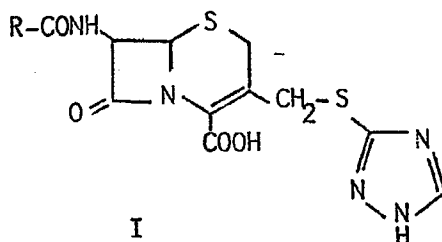
30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07S//A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO 7-AMINO CEFALOSPORANICO" -7 MAR. 1977		
71 SOLICITANTE (ES) FERRER INTERNACIONAL, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Gran Vía Carlos III, 94 - BARCELONA		
72 INVENTOR (ES) D. Carlos Ferrer Salat y Dr. Juan Colomé		
73 TITULAR (ES) FERRER INTERNACIONAL, S.A.		
74 REPRESENTANTE PASCUAL CIVANTO CANTO		

POOR
QUALITY

MÉMO R I A D E S C R I P T I V A

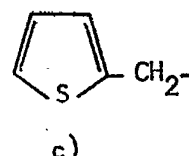
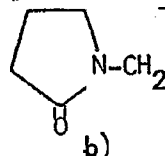
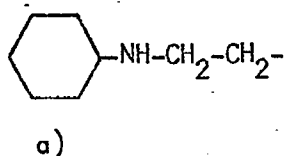
La presente invención tiene por objeto la obtención de nuevos derivados del ácido 7-aminocefalosporánico, cuya fórmula general es la siguiente:

5



10

donde R son los siguientes restos:

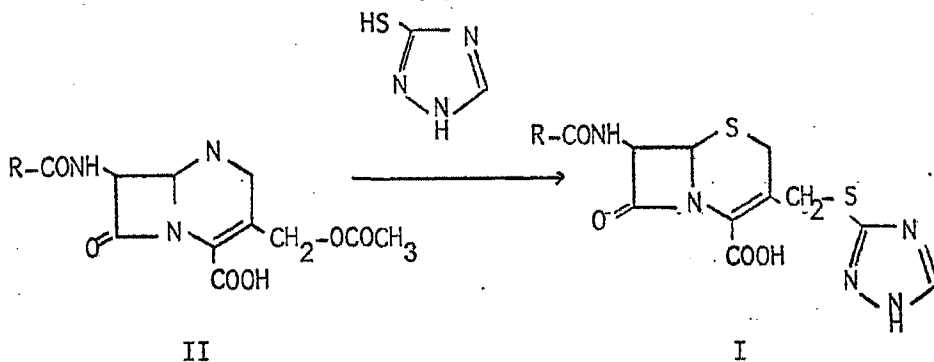


así como sus sales de adición no tóxicas.

15

La obtención de los productos objeto de la presente invención se efectúa según la siguiente reacción:

20



25

La preparación de los derivados intermedios (II), también activos microbiológicamente, se efectúa a partir del ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA) según procedimientos reivindicados en nuestras solicitudes de patente n^{os} 441.347 (II, R = a) y 441.350 (II, R = b).

30

El desplazamiento del resto acetoxi en la estructura II por el 3-mercapto-1,2,4-triazol (3-MT) se lleva a cabo conveniente

mente en una solución acuosa en medio básico, resultando los bicarbonatos alcalinos deseables a tal fin, a menos que se parta ya de una sal alcalina de II.

Las concentraciones mínimas inhibitorias de los compuestos Ia (I, R=a), Ib (I, R=b) y Ic (I, R=c) medidas por el método de diluciones dobles en medio líquido se han determinado para varios gérmenes. Dichos resultados se dan en la siguiente tabla - en $\mu\text{g/ml}$.

	Gérmen	Ia(base)	Ib	Ic
10	Staph.penicillin ^S	0,5 - 1	1 - 5	0,1 - 1
	Staph.penicillin ^R	≈ 1	1 - 5	0,1 - 1
	Staph.coagulasa ⁺	0,5 - 1	1 - 5	0,1 - 1
	Staph.coagulasa ⁻	0,1 - 0,5	1 - 5	0,1 - 1
15	Staph.epidermitis	0,1 - 0,5	1 - 5	$\approx 0,1$
	Sarcina lutea	0,1 - 0,5	1 - 5	$\approx 0,1$
	Strep.faecalis	100 - 250	>50	10 - 25
	E.coli	100	200	25
	Pr.vulgaris	>500	200	25 - 50
20	Klebsiella pneumoniae	100 - 250	≈ 100	10 - 25
	Pseud.aeruginosa	>500	>300	Resistente

El compuesto Ic, cuyas concentraciones mínimas inhibitorias son óptimas para su uso terapéutico, presenta además una baja toxicidad aguda. Así, su DL_{50} en ratón por vía i.m. es superior a 2000 mg/kg.

Los compuestos de la presente invención están indicados en las infecciones causadas por gérmenes sensibles, pudiendo administrarse, mezclados con los excipientes adecuados, por vía oral, rectal e inyectable a dosis diarias comprendidas entre 200 y -

2000 mg.

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

EJEMPLO 1 (Acido 3-(1,2,4-triazol-3-iltiometil)-7-(2-pirrolidona-N-acetamida)-3-cefem-4-carboxílico. Ib)

A una disolución formada por 1,985 g de ácido 7-(2-pirrolidona-N-acetamida)-cefalosporánico (0,005 moles) y 0,420 g de bicarbonato sódico (0,005 moles) disueltos en 10 ml de agua se adicionan 0,505 g de 3-mercapto-1,2,4-triazol (0,005 moles). La mezcla de reacción se calienta a 40°C con agitación durante 48 horas. Después se lava tres veces con 10 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se desecha y la fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico 3 N hasta pH = 2 separándose un sólido que se filtra y se lava abundantemente con agua. Se obtienen así 0,75 g de ácido 3-(1,2,4-triazol-3-iltiometil)-7-(2-pirrolidona-N-acetamida)-3-cefem-4-carboxílico. El rendimiento es del 34,4%. En U.V. presenta un máximo de absorción a 268 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 173,7$ en agua). En el I.R. (BrK) se observan bandas a 1780 cm^{-1} (C = O de β -lactama), 1670 cm^{-1} (C = O amida y pirrolidona) y 1550 cm^{-1} (C = O amida asociada). Análisis elemental ($\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2$): -- C 42,46 (Calc. 43,83), H 4,56 (Calc. 4,14), N 15,97 (Calc. 19,17), S 13,46 (Calc. 14,62).

EJEMPLO 2 (Acido 3-(1,2,4-triazol-3-iltiometil)-7-(2-tienilacetamida)-3-cefem-4-carboxílico. Ic)

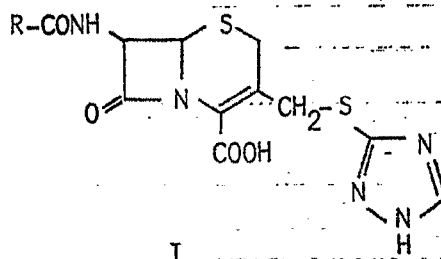
A una disolución de 10,03 g de ácido 7-(2-tienilacetamida)-cefalosporánico, sal sódica (0,024 moles) en 48 ml de agua se adicionan 3,23 g de 3-mercapto-1,2,4-triazol (0,032 moles). La

mezcla de reacción se calienta a 40°C con agitación durante 48 horas. Transcurrido este tiempo, se filtra lavándose el sólido separado con agua. El filtrado se acidula con ácido clorhídrico 3 N hasta pH = 2 separándose un sólido que una vez filtrado y lavado con agua abundante, se junta con el anteriormente separado cristalizándolo conjuntamente en etanol. Se obtienen así 8,5 g de ácido 3-(1,2,4-triazol-3-iltiometil)-7-(2-tienilacetamida)-3-cefem-4-carboxílico. El rendimiento es del 81%. Su p.f. es 182,2 - 183,8°C. En U.V. presenta un máximo de absorción a 269 nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}} = 195,1$ en etanol). En el I.R. (BrK) se observan bandas a 1780 cm^{-1} (C = O de β -lactama), 1680 cm^{-1} (C = O amida) y 1550 cm^{-1} (C = O amida asociada). Análisis elemental ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_3$) = C 43,43 (Calc.43,92), H 3,79 (Calc.3,455), N 14,74 (Calc.16,008), S 21,08 (Calc.21,982).

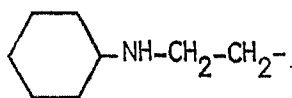
Descrita la esencialidad de la invención de modo suficiente como para poder ser llevada a la práctica por técnico en la materia, se recaba hacer extensivo el privilegio que se solicita a las variaciones de detalle que no alteren a la esencia de la invención resumida en sus detalles de novedad en la siguiente nota reivindicatoria que extracta, resume y complementa a la memoria que antecede.

NOTA REIVINDICATORIA

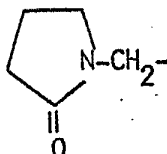
1) - Procedimiento de obtención de nuevos derivados del ácido 7-aminocefalosporánico, de fórmula general (I):



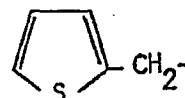
donde R son los siguientes restos:



a)

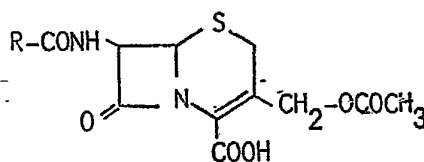


b)



c)

así como sus sales de adición no tóxicas, caracterizado por hacer reaccionar el compuesto de fórmula general (II):



II

donde R tiene igual significado que en I, con 3-mercapto-1,2,4-triazol en una solución acuosa en medio básico, preferentemente bicarbonatos alcalinos.

2) - Procedimiento de obtención de nuevos derivados del ácido 7-aminocefalosporánico según la reivindicación 1), caracterizado porque la reacción se efectúa con una sal alcalina de los compuestos de fórmula II.

3) - PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO 7-AMINOCEFALOSPORANICO.

Todo ello tal y como ha quedado descrito y reivindicado en la presente memoria que consta de seis hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Barcelona, 4 MAYO 1976

FERRER INTERNACIONAL, S.A.
pa.