



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	40204		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

(Case BE/8879)

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D		

64	TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL ACIDO 7- <u>/(CIANOMETIL-TIO)-ACETAMIDO</u> 7-3- - <u>/2-(5-METIL-1,3,4-TIADIAZOLIL)-TIOMETIL</u> 7-DELTA <sub>3</sub> -CEFEM-4-CARBOXILICO"	

71	SOLICITANTE (S)
ETABLISSEMENT VIRIDIS	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
VADUZ (Liechtenstein)	

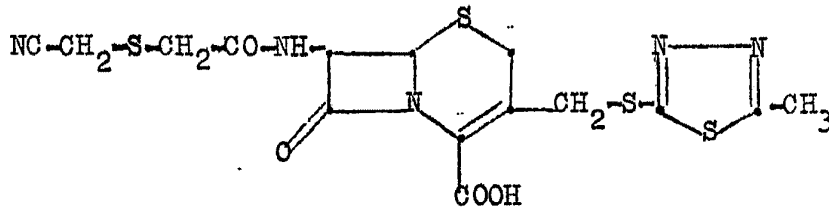
72	INVENTOR (ES)
Elio BORRADORI	

73	TITULAR (ES)
ETABLISSEMENT VIRIDIS	

74	REPRESENTANTE
D. JAIME ISEPN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial	

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación del ácido 7-[(cianometil-tio)-acetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)-tiometil]-delta<sub>3</sub>-cefem-4-carboxílico (I)

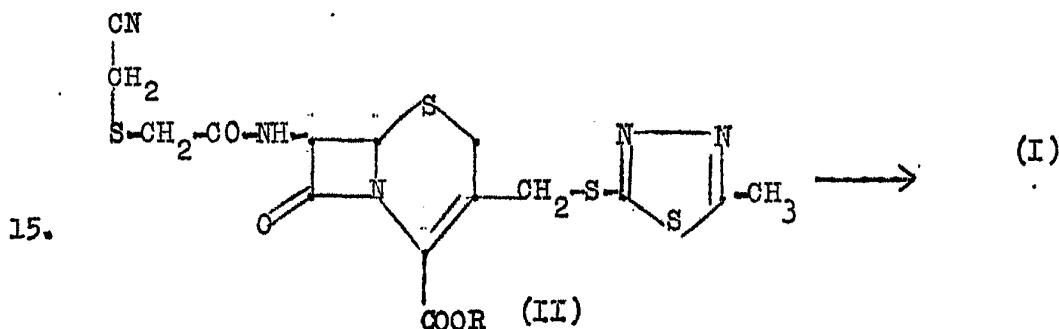
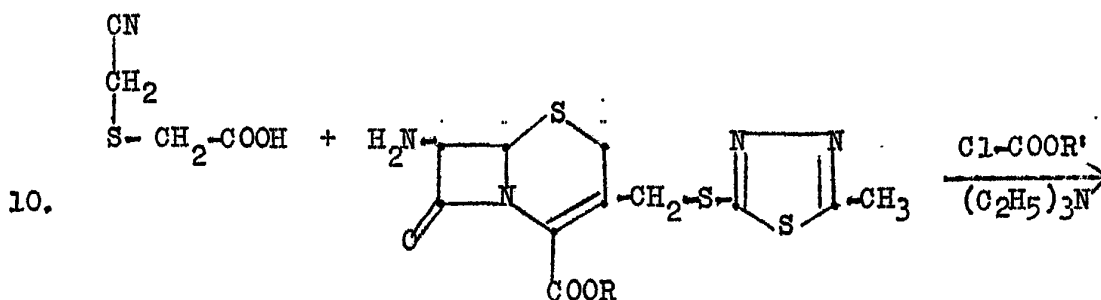


10. cuyo compuesto está dotado de interesantes características bactericidas.

El ácido (I) se obtiene, según la técnica conocida, en base al esquema que prevee el injerto de la porción mercaptotiadiazólica sobre el ácido 7-(cianometil-tio)-cefalosporánico, o por el contrario, el injerto del radical cianometilmercaptoacético sobre el ácido 7-amino-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)-tiometil]-delta<sub>3</sub>-cefem-4-carboxílico; o bien variantes de estos dos métodos, que comprenden, de cualquier modo, el empleo de un intermediario con el grupo carboxílico libre. Todos estos procedimientos no resultan de fácil realización y conducen al compuesto deseado con rendimientos mediocres, especialmente cuando se considera el costo elevado del intermediario cefalosporánico de cualquier modo complicado.

25. Ahora se ha descubierto sorprendentemente que el compuesto (I) puede obtenerse con rendimientos bastante elevados y en condiciones experimentales mas simples

- frente a la técnica precedente cuando se hace reaccionar el ácido cianometilmercaptoacético con el ácido 7-amino-3-[2-(5-metil-1,3,4-triazolil)-tiometil]-delta<sub>3</sub>-cefem-4-carboxílico esterificado con un residuo fácilmente eliminable y se transforma luego el éster intermedio (II) así obtenido en el compuesto final (I), según el esquema



- El radical R puede ser un radical bencílico, 4-nitrobencílico, bencilídrico y similares. El éster (II) se obtiene según el invento con rendimientos tan elevados y con un nivel de pureza tal que se puede evitar el aislamiento y se puede transformar directamente, con rendimientos sustancialmente cuantitativos, en el compuesto final (I).

El ejemplo que sigue sirve para ilustrar el método del invento.

25. EJEMPLO

5. Se instila una solución A conteniendo 8,3 g de éster 4-nitrobencílico del ácido 7-amino-3-[2(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)-tiometil]-delta<sub>3</sub>-cefem-4-carboxílico y 26 cc de trietilamina en 1800 cc de tetrahidrofurano anhidro, manteniendo la temperatura entre -15 y -25°C, en una solución constituida por

24 g de ácido cianometilmercaptoacético;

26 cc de trietilamina;

10. 1000 cc de tetrahidrofurano anhidro, con la adición a una temperatura comprendida entre -5 y -15°C de

25 cc de butilclorocarbonato disueltos en

250 cc de tetrahidrofurano anhidro.

15. Concluida la adición de A a B se mantiene el conjunto en agitación durante 2 horas a -10°C, dejándose luego que alcance la temperatura del ambiente. Después de reposar durante 5 horas se filtra, se destila en vacío el tetrahidrofurano, se trata el residuo con un volumen igual de agua y se extrae con éter. Después del secado de la solución etérea sobre MgSO<sub>4</sub> se evapora hasta sequedad y se obtiene un residuo semisólido que, recristalizado en éter diisopropílico funde a 86-88°C. Los datos analíticos corresponden con los calculados para el éster 4-nitrobencílico del ácido 7-[(cianometiltio)-acetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)-tiometil]-delta<sub>3</sub>-cefem-4-carboxílico.

25.

Rendimiento del 94%.

El producto así obtenido proporciona mediante hidrólisis ácida suave, con rendimiento cuantitativo, el

ácido libre correspondiente, de punto de fusión 127 - 30°C con descomposición (literatura: 128-30°C con descomposición).

5. Resultados análogos se obtienen operando sobre los ésteres bencílico y bencidrílico correspondientes.

= . =

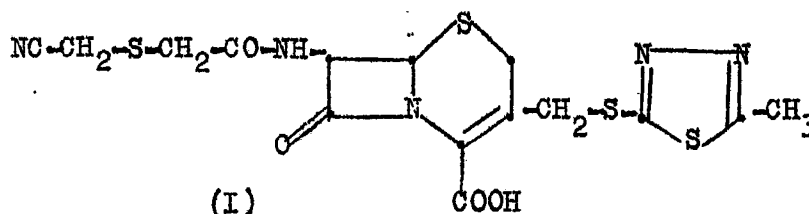
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

10.

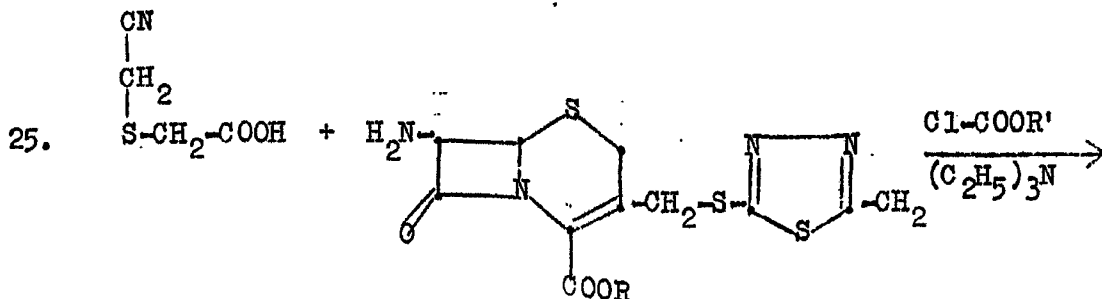
1. Procedimiento para la preparación del ácido 7-[(cianometil-tio)-acetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)-tiometil]-delta<sub>3</sub>-cefem-4-carboxílico

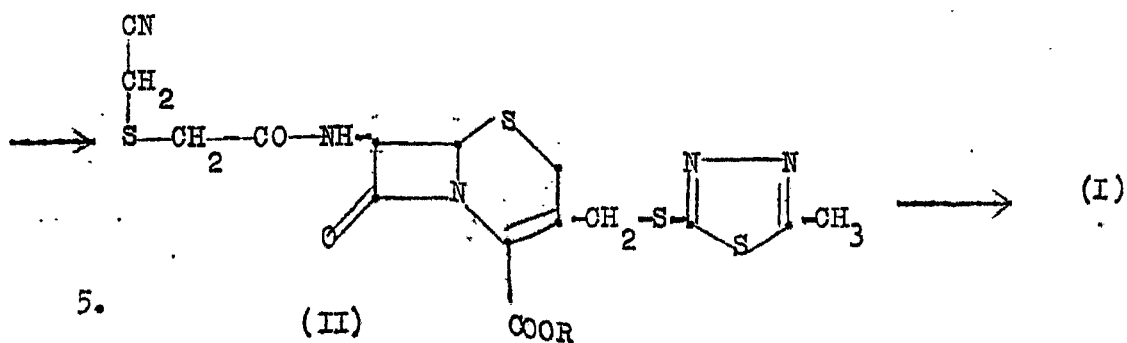
15.



caracterizado porque se hace reaccionar el ácido cianometilmercaptoacético con el ácido 7-amino-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)-tiometil]-delta<sub>3</sub>-cefem-4-carboxílico esterificado con un radical fácilmente eliminable y porque se transforma luego el éster intermedio (II) así obtenido en el compuesto final (I), según el esquema

20.





en donde R representa un radical fácilmente hidrolizable.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R representa un radical bencílico, 4-nitrobencílico o bencidrílico.

10.

3. Procedimiento para la preparación del ácido 7-[(cianometil-tio)-acetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)-tiometil]-delta<sub>3</sub>-cefem-4-carboxílico.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 6 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

15.

Madrid, a 25 Junio 1976

p. a. J. JAIME ISERN

p. p.

Firmado: JOSE L. MCRA