



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO 21 <b>454962</b>	10 A2
	22 FECHA DE PRESENTACION 31-12-76	

CERTIFICADO DE ADICION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	61 PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA
64 TITULO DE LA INVENCIÓN "Mejoras en el objeto de la Patente de Invención nº 447.782 que se refiere a PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO 7-AMINOCEFALOSPORANICO"		
71 SOLICITANTE (ES) FERRER INTERNACIONAL, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Gran Via Carlos III, 94 - BARCELONA		
72 INVENTOR (ES) D. Carlos Ferrer Salat y Dr. Juan Colomé Riera		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE PASCUAL CIVANTO CANTO		

UNE A. 4 MOD. 8107 UTILÍCESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

**CONCEDIDA**

24 OCT. 1977

En nuestra Patente de Invención Nº 447.782 se reivindica un procedimiento para la obtención de los siguientes compuestos:

a) Acido 3-(1,2,4-triazol-3-iltiometil)-7-(3-N-ciclohexilamino-propionamida)-3-cefem-4-carboxílico,

5 b) Acido 3-(1,2,4-triazol-3-iltiometil)-7-(2-pirrolidona-N-acetamida)-3-cefem-4-carboxílico,

c) Acido 3-(1,2,4-triazol-3-iltiometil)-7-(2-tienilacetamida)-3-cefem-4-carboxílico,

así como sus sales de adición no tóxicas, por reacción de los siguientes productos intermedios:

10 a) Acido 3-acetoximetil-7-(3-N-ciclohexilamino-propionamida)-3-cefem-4-carboxílico,

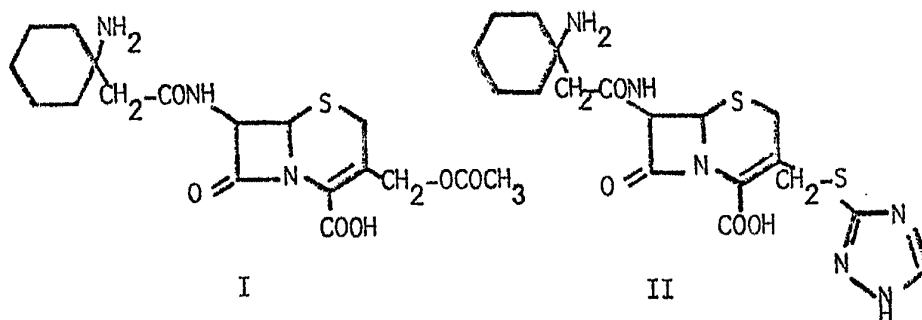
b) Acido 3-acetoximetil-7-(2-pirrolidona-N-acetamida)-3-cefem-4-carboxílico,

15 c) Acido 3-acetoximetil-7-(2-tienilacetamida)-3-cefem-4-carboxílico,

con 3-mercapto-1,2,4-triazol en una disolución acuosa en medio básico, resultando los bicarbonatos alcalinos deseables a tal fin, pudiéndose partir de una sal alcalina de los indicados productos intermedios.

20 El mismo procedimiento constitutivo de la esencialidad de la Patente Principal se ha aplicado al producto intermedio, ácido 3-acetoximetil-7-(1'-amino-ciclohexilacetamida)-3-cefem-4-carboxílico (I) para la obtención del ácido 3-(1,2,4-triazol-3-iltiometil)-7-(1'-amino-ciclohexilacetamida)-3-cefem-4-carboxílico (II):

25



lo que es el objeto del presente certificado de adición.

El compuesto de fórmula II presenta las siguientes concentraciones mínimas inhibitorias, determinadas por el método de las diluciones dobles en medio líquido:

Microorganismo	CMI (mcg/ml)
Staphylococcus (sensibles a la Penicilina)	0,1 - 1
Staphylococcus (resistentes a la Penicilina)	0,1 - 1
Staphylococcus (resistentes a la Meticiilina)	≈ 1
Otros Staphylococcus (sin especificar)	0,1 - 1
Streptococcus faecalis	25 - 50
E.coli 11.775	10 - 25
Klebsiella pneumoniae	25 - 50
Proteus 226	1 - 5
Proteus vulgaris	>100
Pseudomonas aeruginosa	>300

Los niveles sanguíneos en rata después de la administración por vía i.m. u oral de 25 mg/kg, en ambas experiencias, son los siguientes:

Tiempo (horas)	i.m. (mcg/ml)	oral (mcg/ml)
$\frac{1}{2}$	25,0	1,18
1	26,6	1,72
2	5,2	1,38
4	0,62	0,26

La toxicidad agua en ratón es sumamente baja, habiéndose -  
constatado que su  $DL_0$  es igual o superior a 4 g/kg (i.m.).

El compuesto de la presente invención está indicado en las  
infecciones causadas por gérmenes sensibles, pudiendo administrarse,  
mezclado con los excipientes adecuados por vía oral, rectal  
e inyectable a dosis diarias comprendidas entre 200 y 2500 mg.

A título ilustrativo no limitativo dentro de la esencia de  
la invención, se describe un ejemplo para la obtención del pro-  
ducto de fórmula II, según las líneas del procedimiento preconiz-  
ado, industrializable, empleando cantidades mayores a las ex-  
puestas.

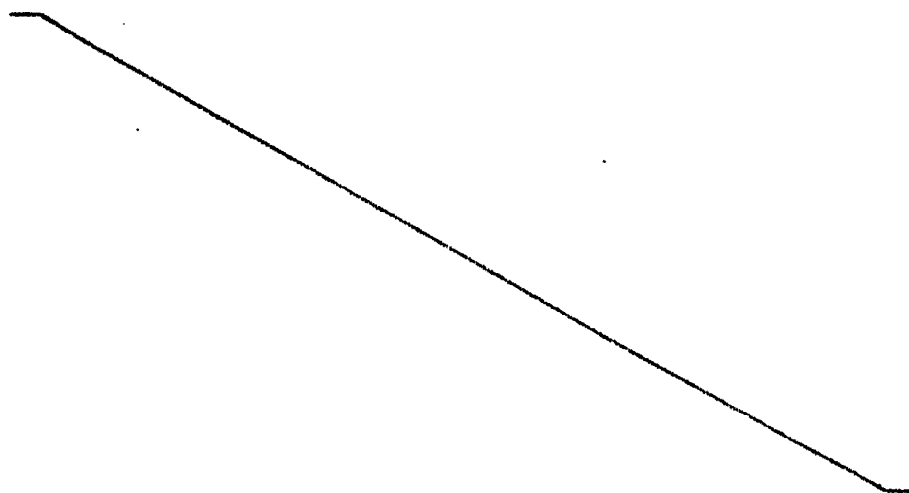
EJEMPLO (Obtención del ác. 3-(1,2,4-triazol-3-iltiometil)-7-(1'-  
amino-ciclohexilacetamida)-3-cefem-4-carboxílico (II))

A 8,22 g (0,02 moles) de 3-acetoximetil-7-(1'-amino-ciclohe-  
xilacetamida)-3-cefem-4-carboxílico (I) disueltos en 175 ml de  
agua se añaden 2,4 g (0,0237) de 3-mercapto-1,2,4-triazol. La di-  
solución resultante se ajusta a pH = 6,2 con bicarbonato sódico  
y se mantiene a 40°C durante 72 horas con agitación; procurando  
que el pH del medio permanezca a 6,2 durante toda la operación.

Después se concentra a 1/3 del volumen inicial, se ajusta el pH a 5 por adición de ácido clorhídrico 3N y se deja cristalizar en nevera durante una noche. Se recuperan los cristales por filtración, se lavan con agua y se recrystaliza de metano:agua (1:1 en volumen), obteniéndose 5 g del ácido 3-(1,2,4-triazol-3-iltiometil)-7-(1'-amino-ciclohexilacetamida)-3-cefem-4-carboxílico (II).

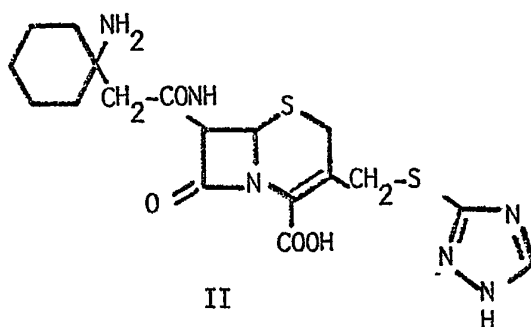
El rendimiento es del 56%. Su p.f. es 194-7°C (d). IR (BrK) = 1770  $\text{cm}^{-1}$  ( $\beta$ -lactama), 1660  $\text{cm}^{-1}$  (amida no asociada), 1600  $\text{cm}^{-1}$  (ácido carboxílico) y 1550  $\text{cm}^{-1}$  (amida asociada). UV =  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  a 264 nm en  $\text{H}_2\text{O}$  = 190.

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 nos alteren a la esencia de la invención resumida en sus detalles de novedad en las siguientes reivindicaciones que extractan, resumen y complementan a la memoria que antecede.

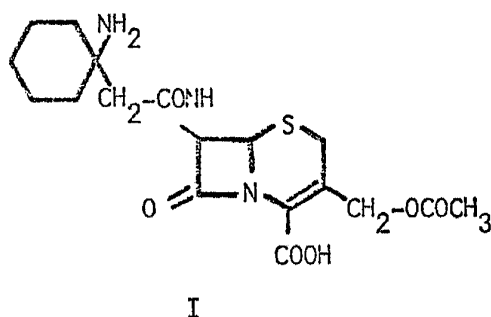


## REIVINDICACIONES

1ª) - Mejoras en el objeto de la Patente de Invención Nº -  
447.782 que se refiere a PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVOS DE-  
RIVADOS DEL ACIDO 7-AMINOCEFALOSPORANICO, obteniéndose un nuevo  
derivado del ácido 7-aminocefalosporánico, de fórmula II:



así como sus sales de adición no tóxicas, caracterizado por ha-  
cer reaccionar el compuesto de fórmula I:



con 3-mercaptop-1,2,4-triazol en una solución acuosa en medio bá-  
sico, preferentemente bicarbonatos alcalinos, seguido de concen-  
tración, acidificación y cristalización.

2ª) - Mejoras en el objeto de la Patente de Invención Nº -  
447.782 que se refiere a PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVOS DE-  
RIVADOS DEL ACIDO 7-AMINOCEFALOSPORANICO, según la Reivindicación  
1ª, caracterizado porque la reacción se efectúa con una sal alcalina de I.


25

3ª) - MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE DE INVENCION Nº -  
447.782 QUE SE REFIERE A "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVOS DE-  
RIVADOS DEL ACIDO 7-AMINOCEFALOSPORANICO".

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

10            Barcelona para Madrid, 31 DIC. 1976  
pa.

PASCUAL GIVANTO  
P. P.

  
Firmado: Jaime Juncosa Miró

15

20

25