

379942

P.- 44.451

1343 E.

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION P. G.	
CLASE	C.07 11.61
SUBCLASE	\$ 11



MEMORIA DESCRIPTIVA

379942

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF

sociedad anónima francesa

establecida en 35 Boulevard des Invalides, París, Francia

por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LAS SALES DE LA  
 GAMMA-LACTAMA DEL ACIDO 6H, 7H-CIS-7-(PARA-AMINOFENILACE-  
 TAMIDO)-3-AMINOMETIL-CEF-3-EM-4-CARBOXILICO BAJO FORMA  
 OPTICAMENTE ACTIVA O RACEMICA"

(Clase Internacional C07d)

=====

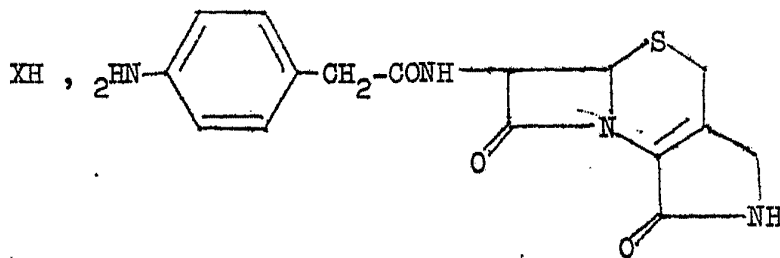
14.4.70.

22 10 1970

El presente invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de sales de derivados de la cefalosporina.

Más particularmente, concierne a un procedimiento de preparación de las sales de la gamma-lactama del ácido 6H, 7H-cis-7-(para-aminoenilacetamido)-3-aminometil-cef-3-em-4-carboxílico, bajo forma ópticamente activa o racémica, de fórmula I

10



15

I

en la cual X representa un anión mineral u orgánico.

Los compuestos de fórmula I poseen interesantes propiedades biológicas. Poseen, en particular, una importante acción antibacteriana, especialmente con relación a los estafilococos.

El procedimiento objeto del invento está caracterizado esencialmente porque se condensa la gamma-lactama del ácido 6H, 7H-cis-7-amino-3-aminometil-cef-3-em-4-carboxílico, ópticamente activo o racémico, con el ácido para-nitrofenilacético o con un derivado funcional del mismo, para formar la gamma-lactama del ácido 7-(para-nitrofenilacetamido)-3-aminometil-cef-3-em-4-carboxílico, se reduce éste por hidrogenación catalítica en medio ácido o neutro, para obtener la gamma-lactama del ácido 6H, 7H-cis-7-

14.4.70.

379942



(para-aminofenilacetamido)-3-aminometil-cef-3-em-4-carboxílico, bajo forma salificada o libre, y se salifica esta última con un ácido.

5 La gamma-lactama del ácido 6H, 7H-cis-7-amino-3-aminometil-cef-3-em-4-carboxílico, racémica u ópticamente activa, puede ser preparada según el procedimiento descrito en la patente francesa número 1.584.569.

10 Cuando se obtiene la gamma-lactama del ácido 6H, 7H-cis-7-(para-aminofenilacetamido)-3-aminometil-cef-3-em-4-carboxílico, bajo forma libre, se la salifica ulteriormente por adición de un ácido mineral u orgánico.

15 Cuando se obtiene la gamma-lactama del ácido 6H, 7H-cis-7-(para-aminofenilacetamido)-3-aminometil-cef-3-em-4-carboxílico, bajo forma de sal, se puede transformarla en otra sal por tratamiento con un agente básico y luego por salificación ulterior con el ácido del que se desea formar la sal.

20 En modos de ejecución actualmente preferidos, el invento puede estar caracterizado además por los puntos siguientes:

a) el derivado funcional del ácido para-nitrofenil-acético es el anhídrido formado "in situ", por acción de una dialcoholcarbodiimida o dicitcloalcoholcarbodiimida sobre el ácido para-nitrofenil-acético, o un halogenuro del ácido para-nitrofenilacético, o el anhídrido, o un anhídrido mixto del mismo;

b) el catalizador empleado para la hidrogenación catalítica es un metal de la familia del platino, y especialmente paladio;

30 c) el catalizador se fija preferentemente sobre  
14.4.70.

22 MAY 1970

bre un soporte inerte tal como carbón, sulfato de metal alcalino-térreo, carbonato alcalino-térreo, alúmina, magnesia o talco;

5 d) la hidrogenación se efectúa en presencia de un ácido tal como por ejemplo ácido clorhídrico, y en este caso se obtiene el clorhidrato del derivado gamma-lactámico;

10 e) la hidrogenación se efectúa en medio neutro y en este caso se obtiene la gamma-lactama del ácido 7-(para-aminofenilacetamido)-3-aminometil-6H, 7H-cis-cef-3-em-4-carboxílico.

Entre los ácidos que permiten salificar el derivado gamma-lactámico, pueden citarse los ácidos halohídricos, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, 15 ácido bórico, ácido fórmico, ácido acético, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido para-toluensulfónico, un ácido que tiene propiedades antiinflamatorias derivado del ácido entranílico o del ácido fenil-acético, un ácido que 20 tiene propiedades analgésicas tal como una 4-(2'-hidroxycarbonilfenilamino) quinoleína sustituida, o un ácido que tiene propiedades antibióticas, tal como el ácido nalidíxico o el ácido fusídico o el ácido colimidinmetanosulfónico.

25 El ejemplo siguiente ilustra el invento, pero sin limitarlo.

Ejemplo.

Etapa A: gamma-lactama del ácido L-(+) 6H, 7H-cis-7-(para-nitrofenilacetamido)-3-aminometil-cef-3-em-4-carboxílico.

30 Se mezclan, bajo agitación y bajo nitrógeno, 30 cm<sup>3</sup> de nitrometano, 3,65 g de ácido para-nitrofenil-acé  
14.4.70.



5 tico y 2,25 g de dicitclohexilcarbodiimida. Se mantiene la agitación durante una hora, se añaden 1,055 g de gamma-lactama del ácido L-(+) 6H, 7H-cis-7-amino-3-amino metil-cef-3-em-4-carboxílico y 2 gotas de piridina, y se continúa la agitación durante 15 minutos, a la temperatura ambiente. Se filtra con succión y se recogen 1,75 g de compuesto bruto, del que se recogen 0,67 g con 4 cm<sup>3</sup> de dimetilsulfóxido, se filtra con succión y se recristaliza en etanol. Se obtienen 0,43 g de gamma-lactama del ácido L-(+) 6H, 7H-cis-7-(para-nitrofenilacetamido)-3-aminometil-cef-3-em-4-carboxílico.

15 El producto se presenta bajo forma de cristales incoloros, solubles en la dimetilformamida, insolubles en agua y en etanol; su punto de fusión es superior a 250°C.

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

20 Etapa B: Clorhidrato de la gamma-lactama del ácido L(+) 6H, 7H-cis-7-(para-aminofenilacetamido)-3-aminometil-cef-3-em-4-carboxílico.

Preparación del catalizador.

25 Se mezclan 900 g de negro activo, 0,75 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa al 20% de cloruro de paladio y 10 cm<sup>3</sup> de agua, bajo agitación, y se hace pasar una corriente de hidrógeno hasta completa reducción del paladio. Se filtra con succión el carbón, que se lava con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado.

Reducción.

30 Se pone en suspensión el negro paladiado así obtenido en 10 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida, con 980 g de

14.4.70.

22 MAY 1970

gamma-lactama del ácido L(+) 6H, 7H-cis-7-(para-nitrofenilacetamido)-3-aminometil-cef-3-em-4-carboxílico y 3 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 1 N. Se agita en atmósfera de hidrógeno, bajo presión normal y a la temperatura ambiente, durante 2 horas. Se filtra el catalizador, se enjuaga el filtro con etanol acuoso al 50% que contiene una gota de ácido clorhídrico, y se destilan los filtrados reunidos bajo vacío a fondo. Se recoge el residuo seco con etanol, se filtra, se lava el residuo con etanol y después con éter, y se seca. Se obtienen 875 mg de clorhidrato de gamma-lactama del ácido L(+) 6H, 7H-cis-7-(para-aminofenilacetamido)-3-aminometil-cef-3-em-4-carboxílico, bajo forma de un producto sólido soluble en agua, insoluble en alcohol y que funde por encima de 250°C (rendimiento: 88%). Su poder rotatorio es  $\alpha / \alpha_D^{20} = + 147^{\circ} \pm 3^{\circ}$  (c = 0,7%, en dimetilformamida).

Análisis: C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>N<sub>4</sub>S Cl  
 Calculado: C % 55,80 H % 4,70 N % 16,26 S % 9,30  
 Encontrado: 55,7 4,9 16,3 9,1

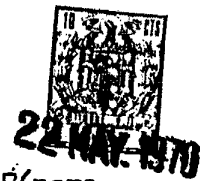
Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Tratando el clorhidrato arriba obtenido con una base mineral u orgánica, se obtiene la gamma-lactama del ácido L(+) 6H, 7H-cis-7-(para-aminofenilacetamido)-3-aminometil-cef-3-em-4-carboxílico, que igualmente se puede preparar según el procedimiento descrito en la patente francesa número 1.584.569.

Utilizando como materia prima la gamma-lactama del ácido (DL)- 6H, 7H-cis 7-amino-3-aminometil-cef-3-em-4-carboxílico, se obtiene, de manera análoga, por intermedio

14.4.70.

379942



5 dio de la gamma-lactama del ácido (DL)- 6H,7H-cis-7-(para-  
-nitrofenilacetamido)-3-aminometil-cef-3-em-4-carboxílico,  
el clorhidrato de la gamma-lactama del ácido (DL) 6H, 7H-  
cis-7-(para-aminofenilacetamido)-3-aminometil-cef-3-em-4-  
carboxílico, cuyo punto de fusión es superior a 250°C.

Por lo que se sabe, este compuesto no está des-  
crito en la bibliografía.

10 La presente solicitud que corresponde a la  
presentada en Francia, el 23 de Mayo de 1.969, bajo el  
número PV 69-16944, se acoge a los beneficios del artícu-  
lo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

#### REIVINDICACIONES

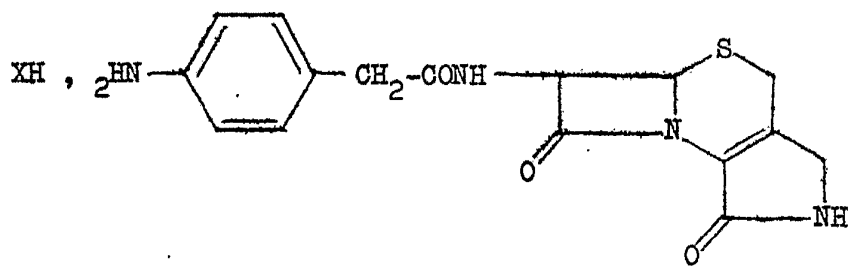
15 Los puntos de invención propia y nueva que  
se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-  
tente de Invención en España, por VEINTE años, son los si-  
guientes:

1.- Un procedimiento de preparación de las sa-  
les de la gamma-lactama del ácido 6H,7H-cis-7-(para-amino-  
fenilacetamido)-3-aminometil-cef-3-em-4-carboxílico, bajo  
forma ópticamente activa o racémica, de fórmula general:

14.4.70.

379942

22 MAY 1970



en la cual X representa un anión mineral u orgánico, caracterizado porque se condensa la gamma-lactama del ácido 6H, 7H-cis-7-amino-3-aminometil-cef-3-em-4-carboxílico, ópticamente activa o racémica, con el ácido para-nitrofenilacético o con un derivado funcional del mismo, para formar la gamma-lactama del ácido 7(para-nitrofenilacetamido)-3-aminometil-cef-3-em-4-carboxílico, se reduce ésta por hidrogenación catalítica en medio ácido o neutro para obtener la gamma-lactama del ácido 6H, 7H-cis-7-(para-aminofenilacetamido)-3-aminometil-cef-3-em-4-carboxílico bajo forma salificada o libre, y se salifica esta última con un ácido.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el derivado funcional del ácido para-nitrofenilacético es el anhídrido formado "in situ" por acción de una dialcoholcarbodiimida o dicitcloalcoholcarbodiimida sobre el ácido para-nitrofenilacético, o un halogenuro del ácido para-nitrofenilacético, o el anhídrido o un anhídrido mixto del mismo.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el catalizador empleado para la hidrogenación catalítica es un metal de la familia del platino, tal como paladio.

23  
14.4.70

379942



... 4.- Un procedimiento según la reivindicación  
 1, caracterizado porque el catalizador está fijado sobre  
 un soporte inerte tal como carbón, sulfato de metal alcalino-térreo, carbonato alcalino-térreo, alúmina, magnesia  
 5 o talco.

... 5.- Un procedimiento según la reivindicación  
 1, caracterizado porque la hidrogenación se efectúa en pre  
 sencia de un ácido, tal como ácido clorhídrico, lo cual  
 ... conduce en este caso al clorhidrato del derivado gamma-lac  
 10 támico.

... 6.- Un procedimiento según la reivindicación  
 1, caracterizado porque la hidrogenación se efectúa en me  
 dio neutro, y se obtiene la gamma-lactama del ácido 7(para-  
 ... aminofenilacetamido)-3-aminometil-6H,7H-cis-cef-3-em-4-  
 15 carboxílico.

7.- Un procedimiento de preparación de las sa  
 les de la gamma-lactama del ácido 6H, 7H-cis-7-(para-amino  
 fenilacetamido)-3-aminometil-cef-3-em-4-carboxílico bajo  
 forma ópticamente activa o racémica.

20 Tal y como se ha descrito en la Memoria que  
 antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de nueve hojas escritas a  
 máquina por una sola cara.

Madrid, 22 MAY. 1970

P. A. Alberto de Elizaburu

*Por Poder*

379942

G. I. S.  
 14. A. 70.