F.C. 30-IV-75

414242

P.- 54.248
1445/1ªad./E

Int. Cl.²: C07D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar 1er. CERTIFICADO DE ADICION

a nombre de ROUSSEL-UCLAF

entidad francesa

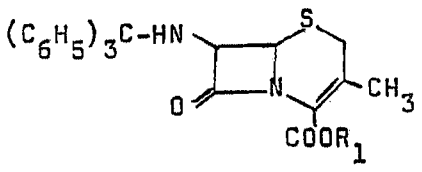
con domicilio en 35 Boulevard des Invalides, París, Francia

por: Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 399.880, solicitada el 17 de Febrero de 1972, por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ESTERES DE ACIDO DL-7-AMINODESACETOXICEFALOSPORANICO"

(Clase Internacional C07d)

414242

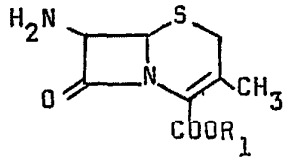
En la solicitud de patente española núm. 399.880, se ha descrito un procedimiento de preparación de ésteres del ácido 7-amino-desacetoxi-cefalosporánico, procedimiento caracterizado porque se trata por un agente ácido, en condiciones suaves, un éster del ácido DL 7-tritilamino-desacetoxi-cefalosporánico de fórmula general I:



(I)

en forma de una mezcla de los dos isómeros cis y trans o en forma de uno de ellos, en la cual R_1 representa un resto alcohilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que está sustituido eventualmente por uno o varios átomos de cloro, o representa un resto aralcohilo que contiene de 7 a 15 átomos de carbono, para obtener el compuesto de fórmula general A buscado:

414242



(A)

en la cual R_1 tiene el significado previamente indicado.

El éster del ácido DL 7-tritilamino-desacetoxi-cefalosporánico de fórmula general I, se prepara por el procedimiento descrito en la solicitud de patente española núm. 399.879. Este procedimiento, ilustrado por el esquema adjunto, se caracteriza porque se trata una enamina II con hidrógeno sulfurado en presencia de un ácido para obtener un tioaminal III, se condensa éste último en presencia de una amina terciaria, con un éster del ácido α-ceto-β-metileno-butírico IV, se obtiene un derivado del 1,3-tiazano V con el que se hace reaccionar un agente de deshidratación, se obtiene un derivado de la 1,3-tiazina VI, se escinde el grupo protector del radical amino por cambio de función con ayuda de hidrazina o por hidrólisis ácida, se obtiene la α-carbalcoxi-aminometil-1,3-tiazina VII de la cual se saponifica selectivamente el grupo éster en posición α con respecto al radical amino por acción de un agente básí-

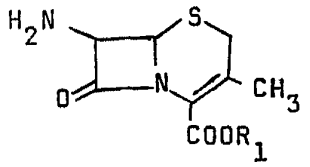
co para obtener la α-carboxi aminometil-2,3-dihidro--6H-1,3-tiazina VIII que se trata con un agente de tritilación, lo cual da un derivado de la α-carboxi--tritilaminometil-1,3-tiazina IX que se somete a ciclisación por acción de un agente de lactamización para obtener el éster del ácido DL-7-tritilamino-desacetoxi-cefalosporánico de fórmula general I deseado.

El procedimiento de la solicitud principal núm. 399.880 permitía solamente la preparación de ésteres del ácido DL 7-amino-desacetoxi-cefalosporánico en forma racémica y no incluía reacciones de desdoblamiento.

La invención, objeto del presente Certificado de adición, concierne a un procedimiento de obtención, en forma desdoblada, de los productos que responden a la fórmula general A de la reivindicación 1ª de la solicitud principal núm. 399.880.

En efecto, es interesante disponer de un medio para desdoblar las mezclas racémicas de los derivados de la serie de las cefalosporinas. Se sabe que la actividad biológica de estos derivados es diferente según que se utilice uno de los diastereoisómeros o su mezcla (véase, para esta cuestión, el artículo de J. Pharm. Sci., 1971, 60, 503).

La presente solicitud de Certificado de adición tiene, así pues, por objeto un procedimiento de desdoblamiento de los ésteres racémicos de fórmula A tales como se definen en la solicitud principal, procedimiento que se caracteriza porque se hace reaccionar un ácido orgánico ópticamente activo con un éster racémico del ácido DL 7-amino-desacetoxi--cefalosporánico de fórmula general:



(A)

que se presenta en forma de una mezcla de los isómeros cis y trans o en forma de uno de ellos, en la cual R_1 representa un resto alcohilo lineal o ramificado, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido eventualmente por uno o varios átomos de cloro, o representa un resto aralcohilo que contiene de 7 a 15 átomos de carbono, se separan a continuación las dos sales de ácido orgánico obtenidas y se hidrolizan las sales así aisladas

para obtener los dos isómeros ópticamente activos del éster de fórmula A.

Como ácido orgánico ópticamente activo, se puede utilizar particularmente uno de los antípodas ópticos de los ácidos siguientes: tartárico, málico, mandélico, camfosulfónico, dibenzoiltartárico, di-O,O'-p-toluiltartárico.

En condiciones preferidas de realización del procedimiento, se utiliza el ácido D(-)tartárico.

Los ejemplos que siguen ilustran la invención aunque sin limitarla.

Ejemplo 1 - Ester terbutílico del ácido L(+) 7-amino-desacetoxi-cefalosporánico, compuesto cis :

Se disuelven 4,39 g de ácido tartárico D(-) en 45 cm^3 de metanol, se añaden luego 7,2 g de éster terbutílico del ácido DL-7-amino-desacetoxi-cefalosporánico, compuesto cis.

Se calienta a reflujo del metanol, se deja volver a la temperatura ambiente, y se mantiene luego durante unos minutos a 20ºC.

Se filtra con succión, se lava seguidamente con metanol, luego con éter, y se seca

el tartrato obtenido. (El filtrado metanólico y las soluciones procedentes del lavado se recogen y se utilizan como se indica en el ejemplo 2).

El tartrato se pone en suspensión en 46 cm^3 de metanol, se añaden 3,3 cm^3 de trietilamina y se mantiene 5 minutos en agitación. Se elimina la materia insoluble por filtración, se vierte el filtrado en agua y se extrae con cloruro de metileno. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evapora después el disolvente a presión reducida. Se cristaliza el residuo en éter de petróleo.

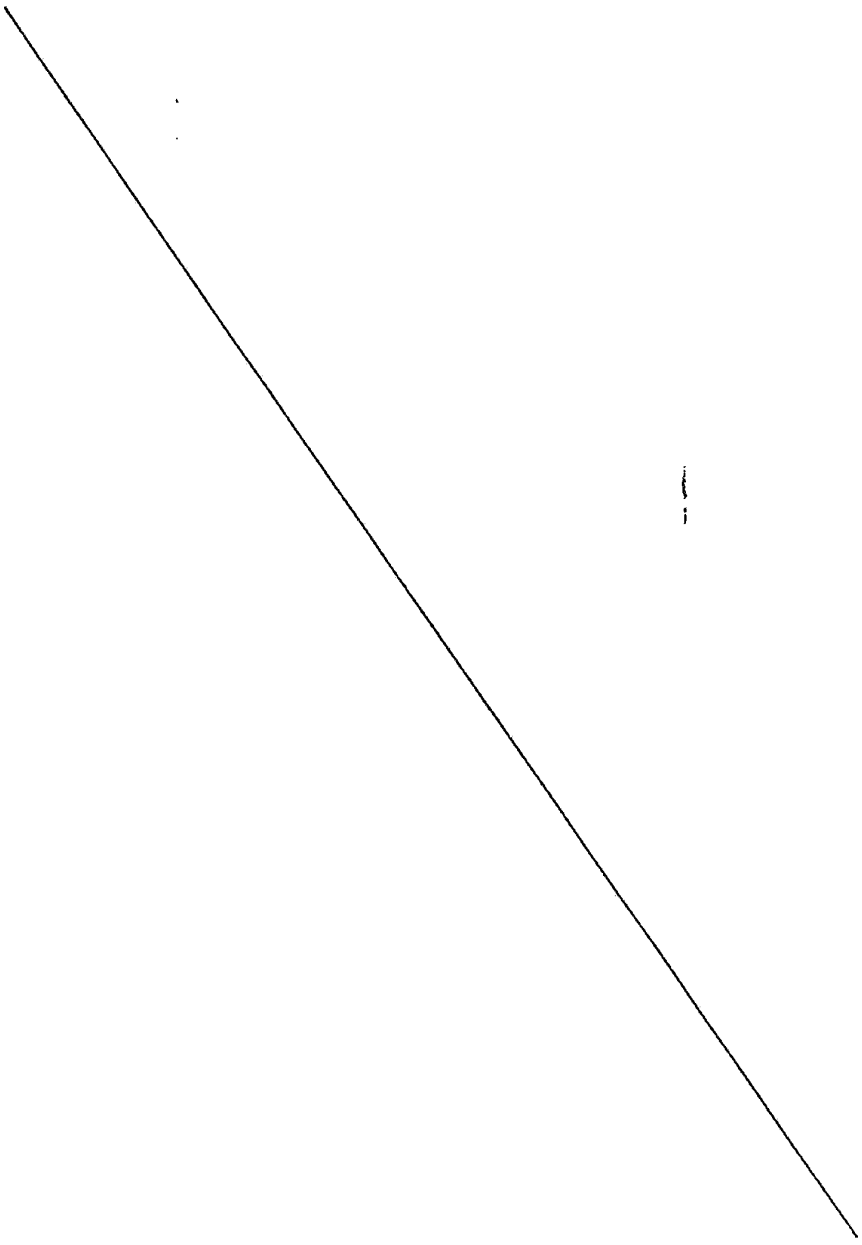
Se obtienen así 2,73 g del éster terbutílico del ácido L(+) 7-amino-desacetoxi-cefalosporánico, compuesto cis; P. de F. = 126ºC, $[\alpha]_D^{20}$ = +100º ± 3º (c = 0,5%, cloroformo).

Ejemplo 2 - Ester terbutílico del ácido D(-) 7-amino--desacetoxi-cefalosporánico, compuesto cis :

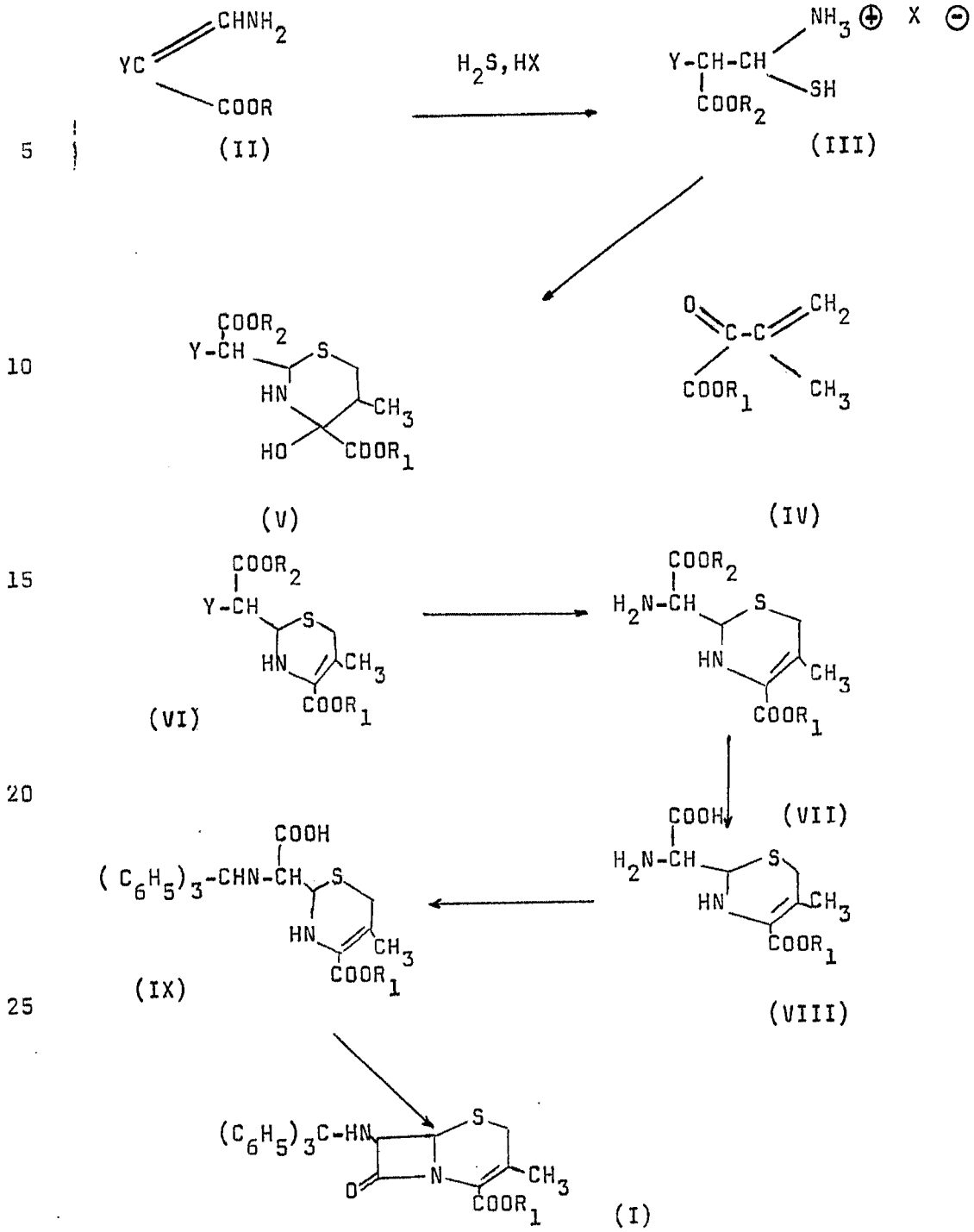
Se prepara este compuesto de manera análoga a la descrita en el ejemplo 1, a partir de las aguas madres metanólicas del tartrato del éster terbutílico del ácido L(+) 7-amino-desacetoxi-cefalosporánico, compuesto cis, obtenido en el ejemplo 1; P. de F. = 126ºC, $[\alpha]_D^{20}$ = -100º ± 3º (c = 0,5%,

414242

cloroformo).



Esquema


CHNH2
YC
COOR
(II)
H2S, HX
NH3 ⊕ X ⊖
Y-CH-CH
SH
COOR2
(III)
COOR2
Y-CH
S
HN
CH3
HO
COOR1
(V)
O
C-C
CH2
COOR1
CH3
(IV)
COOR2
Y-CH
S
HN
CH3
COOR1
(VI)
COOR2
H2N-CH
S
HN
CH3
COOR1
COOH
(VII)
H2N-CH
S
HN
CH3
COOR1
(VIII)
COOH
(C6H5)3-CHN-CH
S
HN
CH3
COOR1
(IX)
(C6H5)3C-HN
S
O
N
CH3
COOR1
(I)

414242

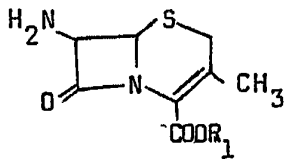
La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Francia, el 2 de Mayo de 1972, bajo el Nº 72-15 477 se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- REIVINDICACIONES -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de 1er. Certificado de Adición, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 399.880 solicitada el 17 de Febrero de 1972 por: "Procedimiento de preparación de ésteres de ácido DL-7-aminodesacetoxicefalosporánico" caracterizadas dichas mejoras porque para el desdoblamiento de dichos ésteres racémicos de fórmula A se hace reaccionar un ácido orgánico ópticamente activo con un éster racémico del ácido DL-7-amino-

-desacetoxi-cefalosporánico de fórmula general:



(A)

que se presenta en forma de una mezcla de los isómeros cis y trans o en forma de uno de ellos, en la cual R_1 representa un resto alcohilo lineal o ramificado, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, eventualmente sustituido por uno o varios átomos de cloro, o representa un resto aralcohilo que contiene de 7 a 15 átomos de carbono, se separan a continuación las dos sales de ácido orgánico obtenidas y se hidrolizan las sales así aisladas para obtener los dos isómeros ópticamente activos del éster de fórmula A.

2ª.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizadas porque se utiliza como ácido orgánico ópticamente activo el ácido D(-)tartárico.

22.5.73

414242

3ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 399.880, solicitada el 17 de Febrero de 1972, por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ESTERES DE ACIDO DL-7-AMINODESACETOXICEFALOSPORANICO".

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

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

Madrid, - 1 JUN. 1973

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder