

P.- 42.026

741.852-2

|                        |                         |
|------------------------|-------------------------|
| SECCION TECNICA        |                         |
| CLASIFICACION I. C. C. |                         |
| CLASE                  | <u>C-07</u> <u>A-61</u> |
| SUBCLASE               | <u>D</u> <u>K</u>       |

369005



### Memoria descriptiva

1 JUL 1969

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

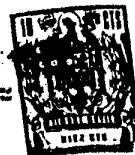
a nombre de E.R. SQUIBB & SONS, INC

entidad / ~~nacionalidad~~ norteamericana

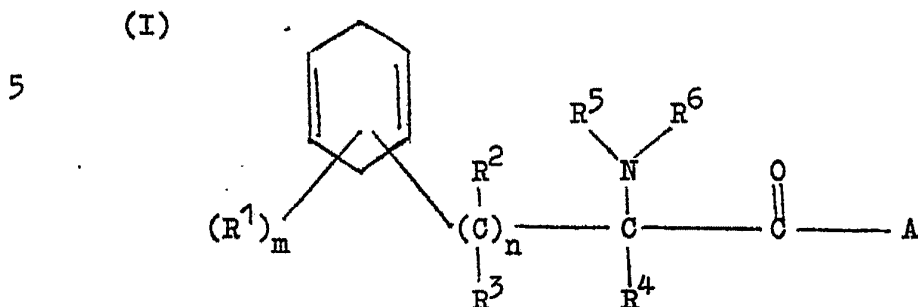
con domicilio en 909 Third Avenue, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de America

por: "PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR COMPUESTOS DE  $\alpha$ -AMINO-CICLOHEXADIENILALCOHILENO-PENICILINAS Y CEFALOSPORINAS".

Prioridad: Estados Unidos de América 2-7-68 Nº 741.852

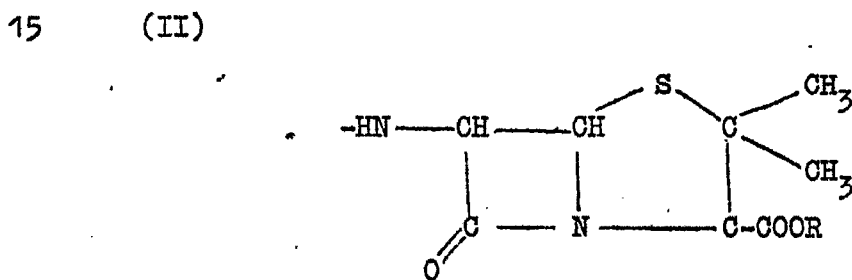


La presente invención se refiere a los nuevos compuestos, especialmente alfa-amino-ciclohexadienilalcoholén-penicilinas y cefalosporinas, de fórmula:



y a sales de los mismos, y a un procedimiento para su preparación.

A representa el resto ácido 6-aminopenicilánico (6-AAP), es decir:



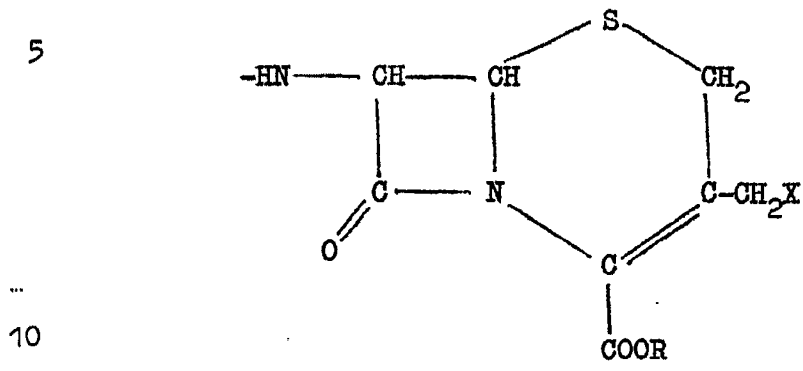
donde R es hidrógeno, alcoholo inferior o un ión formador de sal, por ejemplo un metal alcalino tal como sodio o potasio, un metal alcalinotérreo tal como calcio o magnesio, o el de una base orgánica tal como dibencilamina, alcoholamina, N,N-dibenciletiléndiamina o similares.

26.6.69.



A representa también el resto ácido 7-aminocefalosporánico (7-AAC), es decir:

(III)



15 donde R tiene el mismo significado que antes, y X es hidrógeno; alcanóiloxi inferior, por ejemplo acetoxi, propanóiloxi o similares; el radical de una base nitrogenada, tal como metilamino, dimetilamino o similares; o un radical amonio cuaternario, tal como piridinio. Además, X y R pueden representar un enlace que una al carbono y oxígeno en un anillo de lactona.

20 R<sup>1</sup> representa hidrógeno, alcoholo inferior o alcoxi inferior.

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> representan, cada uno, hidrógeno o alcoholo inferior.

m representa 1 ó 2.

n representa 0, 1, 2, 3 ó 4.

25 En los grupos alcoholo inferior y alcoxi infe  
26.6.69.

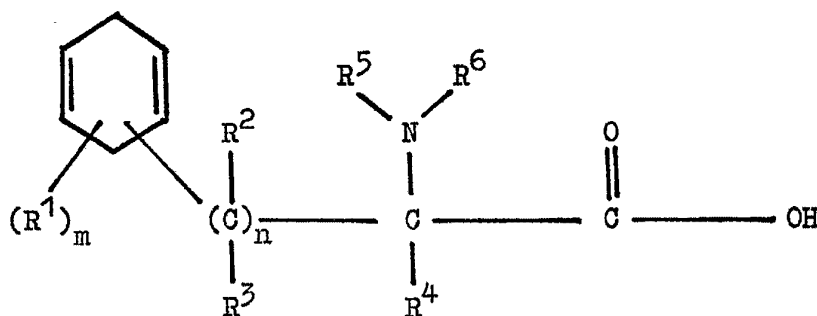


rior de las fórmulas anteriores se incluyen radicales de cadena recta y ramificada, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, amilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y similares.

5 Naturalmente, el resto A puede derivarse no sólo de 6-AAP y 7-AAC como tales, sino también de materiales de partida que son derivados de 6-AAP y 7-AAC, tales como aldiminas o base de Schill formadas con el componente amino de 6-AAP o 7-AAC. Tales derivados son útiles como  
10 materiales de partida o compuestos intermedios en la preparación de los compuestos de fórmula I, en virtud de su estabilidad en muchos casos, rendimientos aumentados, y reacción más uniforme.

15 Salvo cuando se indica otra cosa, todos los símbolos de las fórmulas anteriores y de las que siguen tienen el significado antes definido.

Los nuevos compuestos de fórmula I se pueden preparar copulando el grupo acilo de una forma activada de un ácido ciclohexadienilo-alfa-aminoalcanoico, que tiene la fórmula:  
20



25  
2.6.70.

1 JUL



con el resto de 6-AAP de fórmula II, o el resto de 7-AAC de fórmula III.

Si uno de los grupos  $R^5$  y  $R^6$ , o ambos, es hidrógeno, lo mejor para que el procedimiento sea eficaz es proteger el grupo amino antes de copular. Entre los grupos protectores que se pueden usar para proteger el grupo amino durante la reacción del compuesto ácido con el compuesto de 6-AAP o 7-AAC se incluyen, por ejemplo, el trifenilmetilo, terc-butoxicarbonilo, beta,beta,beta-tricloroetoxicarbonilo, 4-oxo-2-pentenilo-2, 1-carbometoxi-1-propenilo-2 o similares. Estos se forman haciendo reaccionar el ácido de fórmula IV, donde uno de los grupos  $R^5$  y  $R^6$ , o ambos, es hidrógeno, con un compuesto tal como cloruro de trifenilmetilo, azidoformato de terc-butilo, cloroformato de beta,beta,beta-tricloroetilo, acetilacetona, acetoacetato de metilo o similares. Después de la reacción de copulación, si el grupo protector está aún presente, es eliminado, por ejemplo, por tratamiento con ácido acético acuoso, ácido trifluoroacético, cinc-ácido acético o ácido mineral acuoso, dando respectivamente el compuesto con el grupo amino libre o monosustituído.

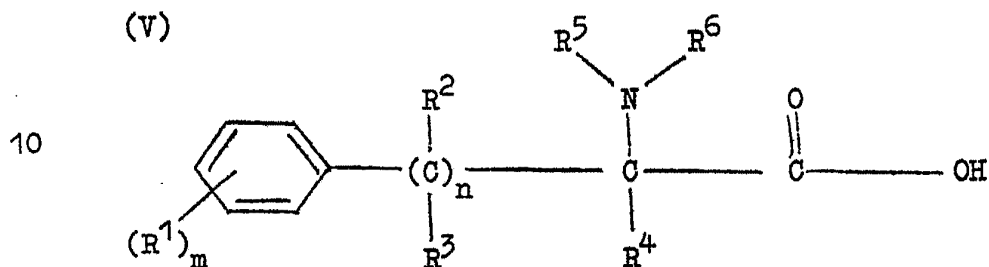
Como alternativa, el grupo amino se puede proteger por protonación en forma de sal, antes y durante la subsiguiente reacción de copulación.

La copulación se efectúa preferiblemente por 26.6.69.



5 conversión del ácido a una forma activada, tal como cloruro de ácido, bromuro, azida, éster p-nitrofenílico, anhídrido, anhídrido mixto, anhídrido de Leuch, o por condensación en presencia de una carbodiimida tal como dicitclohexilcarbodiimida.

Los materiales de partida de fórmula IV se pueden preparar reduciendo un compuesto de fórmula:



o una sal metálica del mismo, por ejemplo sal de metal alcalino, sal de metal alcalinotérreo o similares, con sodio o litio en amoníaco líquido, seguido por tratamiento con un alcohol tal como etanol, terc-butanol, seguido por tratamiento con cloruro amónico u otro clorhidrato de amina. Los derivados de compuestos de fórmula V en los que el grupo amino está protegido también se pueden tratar de manera análoga.

25 Los productos de la invención forman sales que son también parte de la invención. Se forman sales básicas con el resto ácido, como se ha discutido antes en relación con el símbolo R. También se forman sales de adición.

26.6.69.

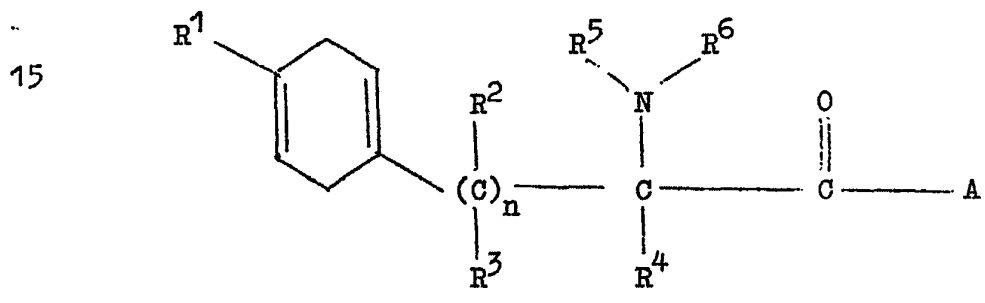


5 ción de ácido con el nitrógeno alfa-amínico. Entre tales sales de ácido se incluyen, por ejemplo, sales inorgánicas tales como los halohidratos, por ejemplo bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, borato, etc., y sales orgánicas tales como acetato, oxalato, tartrato, malato, citrato, succinato, benzoato, ascorbato, metanosulfonato y similares. Frecuentemente es conveniente aislar y purificar el producto formando una sal soluble o insoluble, según se desee, regenerando luego el

10 compuesto libre, por ejemplo por neutralización.

Los compuestos preferidos dentro del grupo descrito por la fórmula I tienen la fórmula:

(VI)



20 especialmente cuando R<sup>1</sup> es hidrógeno o alcoxi inferior (preferiblemente metoxi), y de R<sup>2</sup> a R<sup>6</sup> inclusive son todos hidrógeno, y n es 0, 1 ó 2, especialmente n es 0 ó 1. En la realización más preferida, A es el resto de ácido 6-aminopenicilánico de fórmula II, y n es 0, especialmente

25 te cuando todos los R representan hidrógeno.

26.6.69.



Se apreciará que ciertos de los compuestos de la invención existen en diversos estados de solvatación, así como en diferentes formas ópticamente activas. Las diversas formas, así como sus mezclas, están dentro del ámbito de la invención.

Ordinariamente los nuevos compuestos de penicilina derivado copulando 6-AAP con una serie de ácidos D-alfa-amino-ciclohexadienalcoholilénicarboxílicos son de la mayor actividad. Se conserva en el producto la configuración del carbono alfa del ácido aminoalcanoico usado en la síntesis.

Los compuestos de la invención tienen amplio espectro de actividad antibacteriana contra organismos tanto gram positivos como gram negativos, tales como Staphylococcus aureus, Salmonella schottmuelleri, Pseudomonas aeruginosa, Proteus vulgaris, Escherichia coli y Streptococcus pyogenes. Se pueden usar como agentes antibacterianos de manera profiláctica, por ejemplo en composiciones de limpieza o desinfección, o de otra forma, para combatir infecciones debidas a organismos tales como los antes citados, y en general se pueden utilizar de manera similar a la penicilina G y otras penicilinas y cefalosporinas. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo fisiológicamente aceptable, se pueden usar en diversas especies animales en cantidad de aproximada-

26.6.69.



mente 0,1 a 100 mg/kg diarios, por vía oral o parenteral, en dosis única o dividida en de 2 a 4, para tratar infecciones de origen bacteriano. A título de ilustración, el DP<sub>50</sub> por vía oral en ratones, en una sola administración, es 1,3 mg/kg contra Streptococcus, 8,6 mg/kg contra Proteus y 11,8 mg/kg contra Salmonella, respectivamente. Se puede incorporar hasta aproximadamente 600 mg de un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo, en una forma de dosificación oral tal como tabletas, cápsulas o elixires, o en forma inyectable en un vehículo acuoso estéril, preparada según la práctica farmacéutica usual. En composiciones de limpieza o desinfección, por ejemplo en establos o equipo de industria lechera, se puede usar una concentración de aproximadamente 0,01 a 1% en peso de tales compuestos, mezclados, suspendidos o disueltos en vehículos inertes usuales, secos o acuosos, para aplicar por lavado o pulverización.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la invención. Todas las temperaturas se expresan en la escala centígrada.

#### Método general

##### 1) Acido 1,4-ciclohexadienil-alfa-aminoalcanoico

Una solución de 72,7 mmoles de ácido alfa-aminoarilalcanoico en 900 ml de amoníaco destilado (que ha sido tratado con 45 mg de litio tras la destilación, para

25  
26.6.69.



destruir las trazas de humedad) es diluída lentamente con 370 ml de alcohol terc-butílico seco.

5 Durante un período de 2 horas se añaden 1,65 g de litio (3,27 eq.) en pequeñas porciones, hasta que se obtiene un color azul permanente. La mezcla de reacción azul se trata luego con 38 g de clorhidrato de trietilamina. Se deja evaporar el amoníaco a temperatura ambiente, durante la noche, y el disolvente residual se evapora a presión reducida. El residuo blanco se recoge en una pequeña cantidad de metanol-agua, y se añade a 4 litros de cloroformo-acetona 1:1, frío, para precipitar el producto crudo. Tras 20 min de agitación, se filtra la suspensión y se seca bajo vacío la torta de filtración blanca; la torta de filtración se pulveriza después, y se somete una vez más al procedimiento de precipitación a partir de cloroformo-acetona 1:1.

20 El producto cristalino se obtiene con gran rendimiento y pureza, pero está ligeramente contaminado con cloruro de litio, hallándose por análisis típico aproximadamente 1% de cloro. El material se puede usar directamente.

2) Enamina de acetoacetato de metilo de la sal sódica del ácido alfa-amino-omega-(1,4-ciclohexadienil)-alcanoico

25 Se disuelven 2,00 mmoles de ácido 1,4-ciclohexadienil-alfa-aminoalcanoico, calentando, en una solución  
26.6.69.

1 JUL

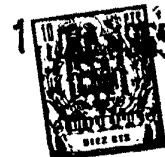
de 108 mg de  $\text{NaOCH}_3$  (2,00 mmoles) en 4,3 ml de MeOH de calidad de reactivo. Se añaden 255 mg (0,24 ml, 2,20 mmoles) de acetoacetato de metilo, y la mezcla se trata a reflujo durante 45 min. El MeOH se separa casi totalmente, bajo vacío. Se añaden 5 ml de benceno, y se destila hasta pequeño volumen residual. Se repiten la adición y destilación de benceno, para asegurar la eliminación total del MeOH y agua. El producto cristaliza durante la noche, a partir de un pequeño volumen residual de benceno; el polvo amorfo obtenido del benceno es bastante satisfactorio para seguir usándolo.

3) alfa-amino-omega-(1,4-ciclohexadienil)-alcoholpenicilina

Se agitan bien 358 mg de ácido 6-aminopenicilánico (1,66 mmoles) en 2,5 ml de agua, mientras se añaden gradualmente 0,23 ml de trietilamina, manteniendo el pH por debajo de 8,0. El pH final es 7,4; se añaden 0,85 ml de acetona, y se mantiene la solución a  $-10^\circ\text{C}$ .

Se agitan en 4,25 ml de acetona, a  $-20^\circ\text{C}$ , 1,66 mmoles de enamina de acetoacetato de metilo de la sal sódica del ácido alfa-amino-omega-(1,4-ciclohexadienil)-alcanoico (1,715 mmoles). Se añade una microgota de N-metilmorfolina, seguida por adición lenta de 198 mg de clorofornato de etilo enfriado con hielo. En este momento se añade agua, 0,43 ml, y se produce una solución turbia. La

25  
26.6.69.



reacción se agita durante 10 min a  $-20^{\circ}\text{C}$ .

La solución turbia de anhídrido mixto se añade luego a la solución de 6-AAP. Se observa una disolución total. La solución se agita a  $-10^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. Luego se lleva hasta la temperatura ambiente, y se acidifica hasta pH 2,0 con HCl diluido, y se mantiene el pH a ese nivel durante 10 minutos con buena agitación.

Luego se somete la solución a extracción con 5 ml de xileno. Se cubre la capa acuosa con 5 ml de metilisobutilcetona, y se ajusta el pH a 5,0 con NaOH 1N, y se enfría durante la noche. Los cristales resultantes son separados por filtración, lavados con agua y secados al aire; alternativamente, la capa acuosa puede ser liofilizada, y el producto obtenido, como mezcla con sal, se puede usar directamente o se puede purificar por cristalización a partir de alcohol acuoso.

4) Ácido 7- $\alpha$ -amino-omega-(1,4-ciclohexadienil)-alcanoilamido-7-cefalosporánico

Se sustituye el ácido 6-aminopenicilánico de la anterior parte 3 por 452 mg (1,66 mmoles) de ácido 7-aminocefalosporánico.

5)  $\Delta$ -3-cefem-4-carboxilato de 7- $\alpha$ -amino-omega-(1,4-ciclohexadienil)-alcanoilamido-7-3-(1-piridinio)

Cuando una solución 0,1M del ácido 7- $\alpha$ -amino-omega-(1,4-ciclohexadienil)-alcanoilamido-7-cefalos-

25  
26.6.69.



poránico es tratada con 0,5 moles de acetato de piridinio a pH 7 (ajustado el pH a 7 con unas pocas gotas de solución de piridina acuosa), durante varias horas, a temperatura ambiente, tiene lugar una solvolisis rápida que se puede seguir por cromatografía en papel; cuando la desaparición del material de partida es total, la liofilización proporciona buenos rendimientos del producto en forma de polvo blanco fino.

6) Lactona del ácido 7- $\alpha$ -amino-omega-(1,4-ciclohexadienil)-alcanoilamido-3-desacetilcefalosporánico

Una solución 0,1M del ácido 7- $\alpha$ -amino-omega-(1,4-ciclohexadienil)-alcanoilamido-3-cefalosporánico es acidificada con ácido clorhídrico diluido hasta pH de 1 a 3, y mantenida en este punto hasta que la cromatografía en papel muestra la ausencia del material de partida; la liofilización da el producto en forma de polvo que se puede purificar más por cristalización a partir de etanol acuoso o acetonitrilo.

7) alfa-(N,N-dialcoholamino)-omega-(1,4-ciclohexadienil)-alcoholpenicilina

Una solución o suspensión 0,1M del clorhidrato de cloruro de alfa-(N,N-dialcoholamino)-omega-(1,4-ciclohexadienil)-alcoholo en cloroformo (purificado por destilación con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) se añade, a 0°C, a una solución 0,1M preparada de ácido 6-aminopenicilánico, que se obtiene añ-

25  
26.6.69.



diendo 3 equivalentes de trietilamina a una suspensión de 1 equivalente de 6-AAP a temperatura ambiente, y agitando durante 1,5 horas. Después de agitar la mezcla de reacción durante 1 hora a 0°C, se somete a separación a presión re-  
5 ducida. El residuo se tritura con un volumen igual de agua, ajustándose el pH final a 5, y el producto crudo se separa por filtración. La recristalización a partir de agua da un producto puro.

Ejemplo 1

10 a) Acido D-2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acético

Una solución de 11,0 g (72,7 mmoles) de D-fenilglicina en 900 ml de amoníaco destilado (que ha sido tratado con 45 mg de litio tras la destilación, para destruir las trazas de humedad) se diluye lentamente con 370  
15 ml de alcohol terc-butílico seco.

Durante un período de 2 horas se añaden 1,65 g de litio (3,27 eq.), en pequeñas porciones, hasta que se obtiene un color azul permanente. La mezcla de reacción azul se trata luego con 38 g de clorhidrato de trietilamina. Se deja evaporar el amoníaco a temperatura ambiente durante la noche, y el disolvente residual es evaporado a presión reducida. El residuo blanco es recogido en  
20 una pequeña cantidad de metanol-agua, y es añadido a 4 litros de cloroformo-acetona 1:1, para precipitar el producto crudo. Tras 20 min de agitación se filtra la suspen-  
25

26.6.69.



sión, y la torta de filtración blanca se seca bajo vacío; luego se pulveriza la torta de filtración y se somete una vez más al procedimiento de precipitación a partir de cloroformo-acetona 1:1.

5 El producto cristalino blanco, 11,8 g, p.f. igual a 297°C (d),  $[\alpha]_D$  igual a -89,7° (NaOH 2N), se obtiene cuantitativamente, pero está ligeramente contaminado con cloruro de litio, hallándose por análisis 0,6% de cloro iónico.

10 Análisis (corregido para tener en cuenta el contenido de LiCl):

Calculado: C, 62,72; H, 7,24; N, 9,14

Hallado: C, 62,80; H, 7,16; N, 9,18

15 El espectro de resonancia magnética nuclear muestra absorciones a  $\tau$  4,17 (vinilo), 6,21 ( $-\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{C}}}-$ ), 7,30 (alílica), en relación 3:1:4.

b) Enamina del éster metilacetocético de la sal sódica del ácido N-2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acético.

20 Se disuelven 306 mg de ácido D-2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acético (2,00 mmoles) por calentamiento, en una solución de 108 mg de  $\text{NaOCH}_3$  (2,00 mmoles) en 4,3 ml de MeOH grado reactivo. Se añaden 255 mg (0,24 ml, 2,20 mmoles) de acetoacetato de metilo, y se trata la mezcla a reflujo durante 45 min. El MeOH se separa casi totalmente  
25 bajo vacío. Se añaden 5 ml de benceno, y se destila hasta  
26.6.69.



un pequeño volumen residual. Se repite la adición y desti-  
lación de benceno, para asegurar la eliminación total del  
MeOH y agua. El producto cristaliza durante la noche a par-  
tir de un pequeño volumen residual de benceno. Se separa  
5 por filtración, se lava con benceno y se seca bajo vacío.  
Rendimiento, 463 mg.

c) D-alfa-amino-(1,4-ciclohexadienil)-metil-penicilina

... Se agitan bien 358 mg de ácido 6-aminopenicil-  
lánico (1,66 mmoles) en 2,5 ml de agua, mientras se aña-  
10 den gradualmente 0,23 ml de trietilamina manteniendo el  
pH por debajo de 8,0. El pH final es 7,4; se añaden 0,85  
ml de acetona, y se mantiene la solución a -10°C.

Se agitan en 4,25 ml de acetona, a -20°C, 469  
mg de enamina de acetoacetato de metilo de la sal sódica  
15 del ácido D-2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acético  
(1,715 mmóles). Se añade una microgota de N-metil-morfoli-  
na, seguida por adición lenta de 198 mg de clorofornato  
de etilo enfriado con hielo. En este punto se añade agua,  
0,43 ml, y se produce una solución turbia. La mezcla de  
20 reacción se agita durante 10 min a -20°C.

Luego se añade la solución turbia de anhídri-  
do mixto a la solución de 6-AAP. Se observa una disolu-  
ción total. La solución se agita durante 30 min a -10°C,  
luego se lleva a temperatura ambiente, se acidifica hasta  
25 pH 2,0 con HCl diluido, y, con buena agitación, se mantie

26.6.69.



ne el pH en ese nivel durante 10 min.

Luego se somete a extracción la solución con 5 ml de xileno. Se cubre la capa acuosa con 5 ml. de metili sobutilcetona, y se ajusta el pH a 5,0 con NaOH 1N, y se  
5 enfría durante la noche. Los cristales resultantes son se parados por filtración, lavados con agua y secados al aire. Rendimiento, 272 mg (44%); se descompone a 202°C.

Análisis.-

Calc. para  $C_{16}H_{21}N_3O_4S \cdot 1/2H_2O$ : C, 53,31; H, 6,15; N, 11,66;  
10 S, 8,89

Hallado: C, 53,50; H, 6,32; N, 11,35; S, 8,87

Titulación yodométrica de penicilina = 97,4%  
(titulación del compuesto anhidro = 99,2%). Resonancia ...  
magnética nuclear:  $\tau$  4,3 (vinilo), 7,3 (alílica), 8,41,  
15 8,48 (gem-dimetilo). Relación, 3:4:6.

Ejemplo 2

a) Acido D-2-amino-3-(1,4-ciclohexadienil)-propiónico

Se sustituye la D-fenilglicina del método del  
ejemplo 1a por 12,0 g (72,7 mmoles) de D-fenilalanina. El  
20 ácido D-2-amino-3-(1,4-ciclohexadienil)-propiónico se ob-  
tiene en forma de polvo blanco.

b) Enamina del éster acetoacetato de metilo de la sal só-  
dica del ácido D-2-amino-3-(1,4-ciclohexadienil)-pro-  
piónico

25  
26.6.69.

Este producto se obtiene utilizando en el mé-



todo del ejemplo 1b 330 mg del producto de la anterior parte a).

c) D-alfa-amino-beta-(1,4-ciclohexadienil)-etilpenicilina

5 En el método del ejemplo 1c, se sustituye la enamina de acetoacetato de metilo de la sal sódica del ácido D-2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acético por 493 mg de enamina de acetoacetato de metilo de la sal sódica del ácido D-2-amino-3-(1,4-ciclohexadienil)-propiónico (1,715 mmoles).

10 El anhídrido mixto es añadido al 6-AAP, agitado durante 30 min a -10°C, llevado a temperatura ambiente, acidificado hasta pH 2,0 como en el ejemplo 1c. Luego se somete a extracción la solución con 5 ml de xileno. Se cubre la capa acuosa con 5 ml de metilisobutilcetona, y se  
15 ajusta el pH a 5,0 con NaOH 1N. Luego se liofiliza la capa acuosa, dando directamente el producto, que contiene algo de cloruro sódico.

Ejemplo 3

20 a) Acido D-2-amino-3-(4-metoxi-1,4-ciclohexadienil)-propiónico

Sustituyendo la fenilglicina del método del ejemplo 1a por 14,2 g (72,7 mmoles) de D-O-metiltirosina, se obtiene ácido D-2-amino-3-(4-metoxi-1,4-ciclohexadienil)-propiónico como producto cristalino blanco; p.f., 227°C;

25  $[\alpha]_D^{20} -50,2^\circ$ .

26.6.69.



Análisis.- Calc.: C, 60,89; H, 7,67; N, 7,10

Hallado: C, 60,81; H, 7,45; N, 7,13

5 b) Enamina del éster metílico del ácido acetoacético de la sal sódica del ácido D-2-amino-3-(4-metoxi-1,4-ciclohexadienil)-propiónico

Este producto se obtiene utilizando en el método del ejemplo 1b 390 mg de ácido D-2-amino-3-(4-metoxi-1,4-ciclohexadienil)-propiónico (2,00 mmoles).

10 c) D-alfa-amino-beta-(4-metoxi-1,4-ciclohexadienil)-etilpenicilina

Utilizando 543 mg (1,71 mmoles) del producto de la parte b en el método del ejemplo 1c, se obtiene la anterior penicilina.

Ejemplo 4

15 Acido 7-D-2-amino-2-(1,4-ciclohexildienil)-acetamido7-cefalosporánico

20 Sustituyendo el 6-AAP de la parte c por 452 mg (1,66 mmoles) de ácido 7-aminocefalosporánico, y siguiendo por lo demás el método del ejemplo 1, se obtiene ácido 7-D-2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acetamido7-cefalosporánico.

Ejemplo 5

Acido 7-D-2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acetamido7-3-desacetoxicefalosporánico

25  
26.6.69.

Sustituyendo el 6-AAP de la parte c por 356 mg

1 JUL



(1,66 mmoles) de ácido 3-desacetoxi-7-aminocefalosporánico, y siguiendo por lo demás el método del ejemplo 1, se obtiene el producto anterior.

Ejemplo 6

5 Acido 7-D-2-amino-3-(1,4-ciclohexadienil)-propionamido-7-  
cefalosporánico

Utilizando el método del ejemplo 2, pero sustituyendo el 6-AAP por 452 mg de ácido 7-aminocefalosporánico, se obtiene el producto anterior.

10

Ejemplo 7

Acido 7-D-2-amino-3-(1,4-ciclohexadienil)-propionamido-7-  
3-desacetoxicefalosporánico

Utilizando el método del ejemplo 2, pero sustituyendo el 6-AAP por 356 mg de ácido 3-desacetoxi-7-aminocefalosporánico, se obtiene el producto anterior.

15

Ejemplo 8 ...

Acido 7-D-2-amino-3-(4-metoxi-1,4-ciclohexadienil)-propionamido-7-  
cefalosporánico

Utilizando 544 mg de enamina del éster acetato de metilo de la sal sódica del ácido D-2-amino-3-(4-metoxi-1,4-ciclohexadienil)-propiónico, del ejemplo 3, y ácido 7-aminocefalosporánico, como en el ejemplo 4, se obtiene el producto anterior.

20

Ejemplo 9 ...

25 Acido 7-D-2-amino-3-(4-metoxi-1,4-ciclohexadienil)-propio-

26.6.69.



namido7-3-desacetoxicefalosporánico

Utilizando 544 mg de enamina de acetoacetato de metilo de la sal sódica del ácido D-2-amino-3-(4-metoxi-1,4-ciclohexadienil)-propiónico, del ejemplo 3, y ácido 3-desacetoxi-7-aminocefalosporánico, como en el ejemplo 4, se obtiene el producto anterior.

Ejemplo 10

$\Delta^3$ -cefem-4-carboxilato de 7- $\sqrt{2}$ -amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acetamido7-3-(1-piridinometilo)

Este compuesto se obtiene como acetato utilizando la parte 5 del método general, empleando ácido 7- $\sqrt{2}$ -amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acetamido-7-cefalosporánico.

Ejemplo 11

$\Delta^3$ -cefem-4-carboxilato de 7- $\sqrt{2}$ -amino-3-(1,4-ciclohexadienil)-propionamido7-3-(1-piridinometilo)

Este compuesto se obtiene como acetato utilizando la parte 5 del método general, empleando ácido 7- $\sqrt{2}$ -amino-3-(1,4-ciclohexadienil)-propionamido-7-cefalosporánico.

Ejemplo 12

$\Delta^3$ -cefem-4-carboxilato de 7- $\sqrt{2}$ -amino-3-(4-metoxi-1,4-ciclohexadienil)-propionamido7-3-(1-piridinometilo)

Este compuesto se obtiene como acetato utilizando la parte 5 del método general, empleando ácido

25  
26.6.69.



7-2-amino-3-(4-metoxi-1,4-ciclohexadienil)-propionamido7-  
cefalosporánico.

Ejemplo 13 ..

5 Lactona del ácido 7-2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-ace-  
tamido7-3-desacetilcefalosporánico

El uso de ácido 7-2-amino-2-(1,4-ciclohexadie  
nil)-acetamido7-cefalosporánico como substrato, en la par-  
te 6 del método general, da la lactona en forma de clorhi  
drato.

10

Ejemplo 14 ..

Lactona del ácido 7-2-amino-3-(1,4-ciclohexadienil)-pro-  
pionamido7-3-desacetilcefalosporánico

15

El uso de ácido 7-2-amino-3-(1,4-ciclohexadie  
nil)-propionamido7-cefalosporánico como substrato, en la  
parte 6 del método general, da la lactona en forma de clor  
hidrato.

Ejemplo 15

DL-alfa-amino-(4-metoxi-1,4-ciclohexadienil)-metilpenicilij-  
na

20

Sustituyendo la fenilglicina de la parte a por  
DL-4-metoxifenilglicina, y siguiendo por lo demás el méto  
do del ejemplo 1, se obtiene el producto anterior.

Ejemplo 16 ..

25 Acido 7-DL-2-amino-2-(4-metoxi-1,4-ciclohexadienil)-aceta-  
mido7-cefalosporánico

26.6.69.



Haciendo uso de DL-4-metoxifenilglicina como en el ejemplo 15, y sustituyendo además el ácido 6-amino-penicilánico de la parte c del ejemplo 1 por ácido 7-aminocefalosporánico, se obtiene el producto anterior.

5

Ejemplo 17

DL-alfa-(N-metilamino)-(1,4-ciclohexadienil)-metil-penicilina

10

Sustituyendo la D-fenilglicina de la parte a por N-metil-DL-fenilglicina, y siguiendo por lo demás el método del ejemplo 1, se obtiene el producto anterior.

Ejemplo 18 -

Acido DL-alfa-(N,N-dimetilamino)-(1,4-ciclohexadienil)-acético

15

Siguiendo el método del ejemplo 1a, pero sustituyendo la O-fenilglicina por N,N-dimetil-DL-fenilglicina, se obtiene el compuesto anterior.

Ejemplo 19

DL-alfa-(N,N-dimetilamino)-(1,4-ciclohexadienil)-metil-penicilina

20

Sustituyendo la enamina de acetoacetato de metilo de la sal sódica del ácido D-2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acético, del ejemplo 1c, por ácido DL-alfa-(N,N-dimetilamino)-(1,4-ciclohexadienil)-acético (1,115 mmoles), como sal sódica, se obtiene el compuesto anterior.

1 JUL 

Ejemplo 20

Sal sódica de D-alfa-amino-(1,4-ciclohexadienil)-metil-  
penicilina

5 Se disuelve 1 mmol de D-alfa-amino-(1,4-ciclohexadienil)-metil-penicilina en 10 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico 0,01N. La liofilización de la solución produce la sal sódica deseada.

Ejemplo 21

10 Sal sódica del ácido 7-D-2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acetamido-7-cefalosporánico

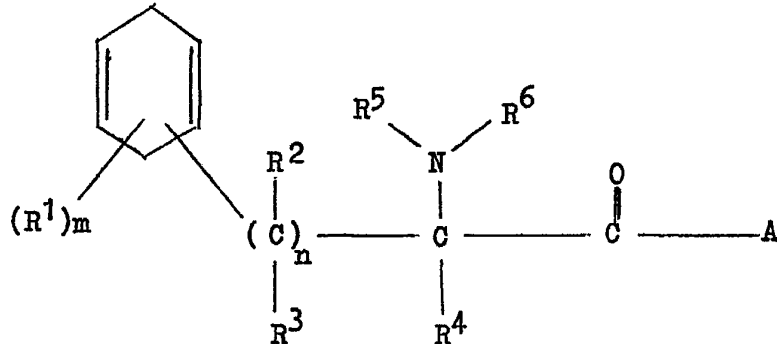
Se disuelve 1 mmol de ácido 7-D-2-amino-2-(1,4-ciclohexadienil)-acetamido-7-cefalosporánico en 10 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico 0,10N, que luego es liofilizada para producir la sal sódica sólida.

26.6.69.

16 MAR 1971

REIVINDICACIONES

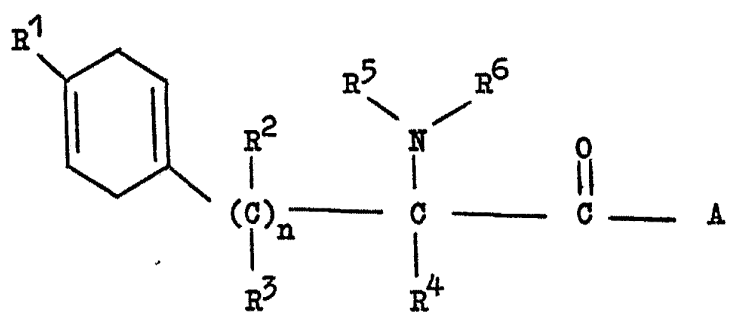
1.- Procedimiento para producir compuestos de  $\alpha$ -amino-ciclohexadienilalcoholeno-penicilinas y cefalosporinas de fórmula:



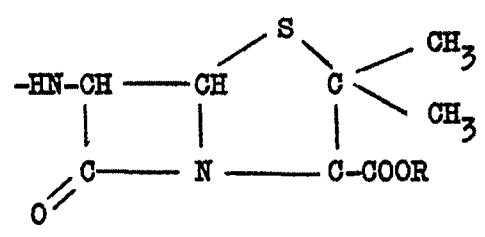
5 donde A es un resto de ácido 6-aminopenicilánico o un resto de ácido 7-aminocefalosporánico,  $R^1$  es hidrógeno, alcoholo inferior o alcoxi inferior,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son, cada uno, hidrógeno o alcoholo inferior, m es 1 ó 2, y n es un entero de 0 a 4, y sales de los mismos, caracterizado por copular A con un grupo acilo según se ha definido

10 antes.

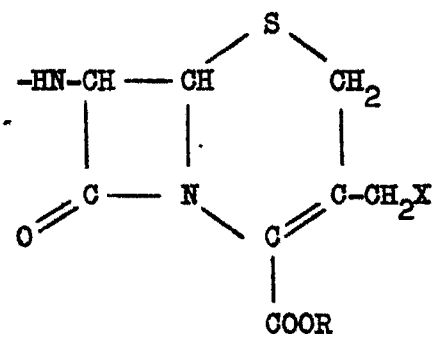
2.- Procedimiento para producir compuestos de  $\alpha$ -amino-ciclohexadienilalcoholeno-penicilinas y cefalosporinas, de fórmula



donde A es



o bien



R es hidrógeno, alcoholo inferior o un ión formador de sal, X es hidrógeno, alcanóiloxi inferior o el radical de una base nitrogenada, o bien X y R, juntos, son un enlace que une carbono y oxígeno en un anillo de lactona, R<sup>1</sup> es

26.6.69.



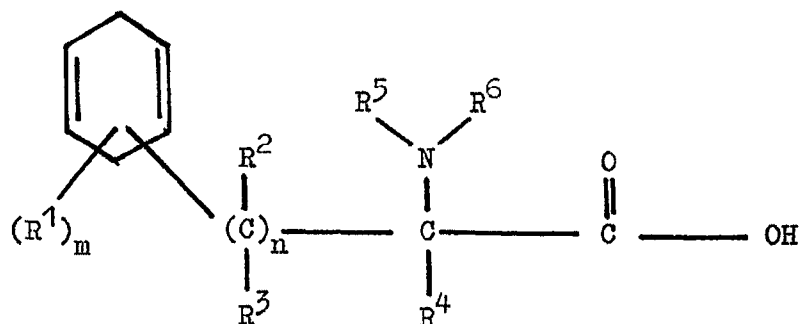
hidrógeno, alcoholo inferior o alcoxi inferior,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$ , cada uno, son hidrógeno o alcoholo inferior, y n es un entero de 0 a 4, y sales de los mismos, caracterizado por copular A con un grupo acilo según se ha definido antes.

5

3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por someter HA, donde A es según se ha definido en las reivindicaciones 1 y 2, a la acción de un agente de acilación ácido orgánico apropiado.

10

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el uso de un agente de acilación que es una forma activada de un ácido ciclohexadienil-alfa-aminoalcanoico de fórmula:



y si uno de los grupos  $R^5$  y  $R^6$ , o ambos, es hidrógeno, se protege el grupo amino.

15

5.- Procedimiento según la reivindicación 4,

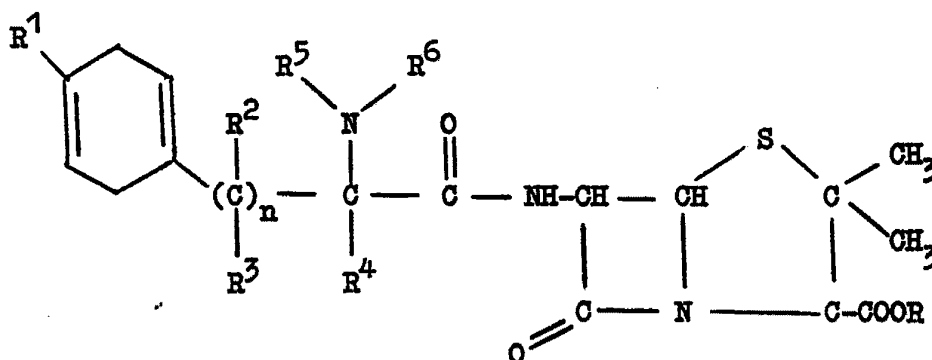
2.6.70.



caracterizado por el hecho de que la forma activada es un cloruro de ácido, bromuro, azida, éster p-nitrofenílico, anhídrido o anhídrido mixto.

5 6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado por el hecho de que el anhídrido es un anhídrido de Leuch.

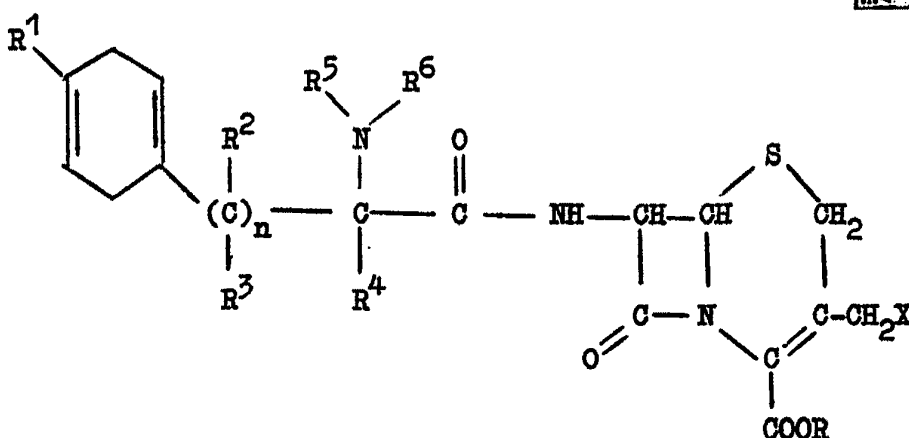
7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por el hecho de que el compuesto producido tiene la fórmula



10 donde R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y n tienen, cada uno, el mismo significado que en la reivindicación 2.

8.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por el hecho de que el compuesto producido tiene la fórmula:

26.6.69.



donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen, cada uno, el mismo significado que en la reivindicación 2, R es hidrógeno, catión metálico o alcohilo inferior, y X es hidrógeno o alcanofloxi inferior.

5                    9.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por el hecho de que n es 0 y R, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son, cada uno, hidrógeno.

10                   10.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por el hecho de que n es 0, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son, cada uno, hidrógeno, y R es metal alcalino.

11.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por el hecho de que n es 1, y R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son, cada uno, hidrógeno.

15                   12.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por el hecho de que n es 1, R<sup>1</sup> es metoxi, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son, cada uno, hidrógeno.

26.6.69.

1 JUL



13.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por el hecho de que  $n$  es 0,  $R^1$  es metoxi,  $R^4$  y  $R^5$  y  $R^6$  son, cada uno, hidrógeno.

5 14.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado por el hecho de que  $n$  es 0,  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son, cada uno, hidrógeno, y  $X$  es acetoxi.

10 15.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado por el hecho de que  $n$  es 0,  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son, cada uno, hidrógeno,  $X$  es acetoxi y  $R$  es metal alcalino.

16.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado por el hecho de que  $n$  es 1,  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son, cada uno, hidrógeno, y  $X$  es acetoxi.

15 17.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado por el hecho de que  $n$  es 1,  $R^1$  es metoxi,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son, cada uno, hidrógeno, y  $X$  es acetoxi.

20 18.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado por el hecho de que  $n$  es 0,  $R^1$  es metoxi,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son, cada uno, hidrógeno, y  $X$  es acetoxi.

G.D.S.  
26.6.69.



19.- Procedimiento para producir compuestos de 4-amino-ciclohexadienilalcoholeno-penicilinas y cefalosporinas.

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

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

1 JUL 1969

Madrid,

P.A.

*[Handwritten signature]*  
Alfonso de Haza  
Perito.