



Case AHP-4914/4941

373690

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

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA PENICILINA"  
a favor de la firma estadounidense AMERICAN HOME PRODUCTS  
CORPORATION, residente en 685 Third Avenue, Nueva York 17,  
(EE.UU.).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a ácidos 6-(1-aminoci-  
clopten-1-carboxamido)-penicilánicos y a ácidos 6-(4-oxo-  
-1,3-diazaspiro[4,4]nonen-3-il)-penicilánicos, dotados de  
actividad potente contra los microorganismos grampositivos  
5. y gramnegativos. Se refiere también a procedimiento para  
preparar estos compuestos.

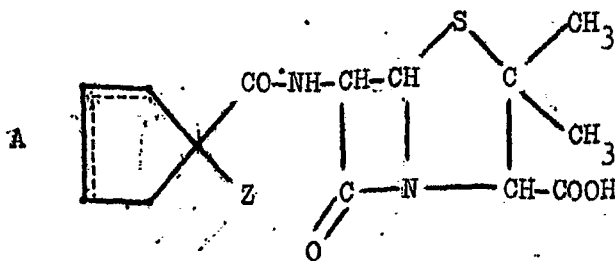
El invento proporciona un procedimiento para la  
preparación de una penicilina de la fórmula general

POOR  
QUALITY

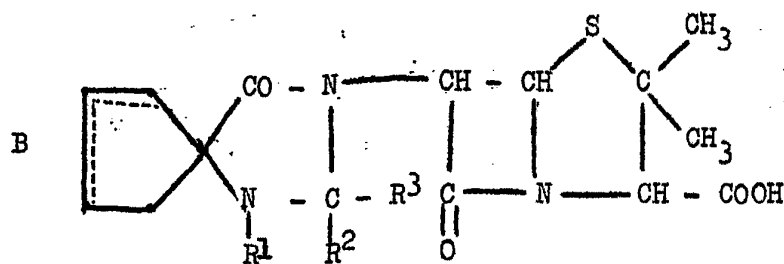


373690

5.



10.

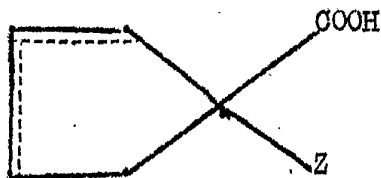


donde Z es  $-NHR^1$  o un grupo convertible en un grupo amínico, tal como un grupo amínico protegido;  $R^1$  es hidrógeno, alquilo inferior o fen-alquilo(inferior);  $R^2$  y  $R^3$ , cuando se toman por separado, son hidrógeno, alquilo inferior o fenilo o bien, cuando se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquílico(inferior); y la línea de trazos representa un enlace doble en una de las dos posiciones indicadas,

o de una sal atóxica respectiva, en el que se copula ácido 6-amino-penicilánico, o un derivado funcional respectivo, con un ácido de la fórmula general.

373690

373690



o su derivado funcional, se elimina, si se desea, un grupo protector y, también si se desea, se hace reaccionar el producto con un compuesto carbonílico de la fórmula general  $R^2R^3CO$  (donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen la misma definición que antes).

En el procedimiento anterior, el ácido 6-aminopenicilánico o uno de sus derivados funcionales, que incluyen las sales y los derivados silfílicos y silenílicos, se copula con el aminoácido, el aminoácido protegido o su precursor, por métodos de conocimiento común en la química de los péptidos y las penicilinas para formar enlaces amídicos. Ejemplos de ello son la reacción con un anhídrido o un anhídrido mixto, con un ácido orgánico o inorgánico o con un haluro de acilo o éster funcional (por ejemplo, un éster n-nitrofenílico) derivados del ácido, o con el propio ácido, en presencia de un agente deshidratante o funcionalizante, como una carbodiimida (de ordinario, la dicitclohexilcarbodiimida), N-N-carbonil-diimidazol o un alcoxiacetileno. Para preparar un anhídrido, se trata el ácido con un agente deshidratante; para preparar un anhídrido mixto, se le puede tratar con un agente acilante derivado de un ácido orgánico o inorgánico; y para prepa-



373690

- rar un haluro de acilo respectivo, puede hacerse reaccionar el ácido con un agente halogenante, como el cloruro de tionilo, el pentacloruro de fósforo o el pentabromuro de fósforo. Al efectuar esta reacción, se protegen los grupos amínicos libres y se elimina el grupo protector de manera conocida.
5. Cuando Z es  $-NHR^1$ , los compuestos son penicilinas activas suministradas por este invento. Cuando Z tiene uno de los otros significados, las penicilinas son valiosos intermediarios para aquellas en las que Z es  $-NHR^1$ .
10. Cuando se ha de proteger un grupo amínico, se prefiere con mucho efectuar esto por el uso de un anhídrido N-carboxílico, realizando la reacción de acoplamiento en condiciones ácidas, como pH de 3 a 6,5, pues de este modo se vuelve innecesario un paso separado para quitar el grupo protector. No obstante, la protección puede separarse también por medio de cualquiera de los grupos protectores conocidos en la técnica de las penicilinas y los peptidos; por ejemplo, empleando un radical benciloxicarbonílico (que puede estar substituido, por ejemplo por halo, nitro o alcoxilo en el anillo bencénico, particularmente en la posición para), un radical benzohidriloxicarbonílico, un radical tritílico, un radical alcoxicarbonílico, en particular tercibutiloxicarbonílico, aliloxicarbonílico o beta,beta,beta-tricloroetiloxicarbonílico, un radical que contenga azufre, como un radical tritilsulfenílico, un radical o-nitrofenilsulfenílico u otro
- 15.
- 20.
- 25.

373690



- radical arilsulfenílico, o un radical obtenido haciendo reaccionar el grupo amínico libre con un compuesto beta-dicarbónico, como la acetilacetona, los ésteres acetoacéticos o la benzoilacetona, para formar enaminas o bases de Schiff,
5. o con un aldehído (por ejemplo, un hidroxialdehído aromático); para formar una base de Schiff, o un grupo trifluoroacetílico o p-tolilsulfeniletoxicarbónico. La protección puede depararse también por protonación, por ejemplo en forma de un halohidrato u otra sal de adición de ácido. La eliminación
  10. de los grupos protectores después de la reacción copuladora es asimismo bien conocida en la práctica y de ordinario se efectúa por hidrólisis suave catalizada por ácido o por base. Por ejemplo, los grupos benciloxicarbónicos y afines y los grupos tritílicos pueden eliminarse por reducción electrolítica,
  15. y un grupo beta,beta,beta-tricloroetiloxicarbónico puede excluirse con facilidad por medio de zinc en un ácido alcanoico inferior. En el caso de los radicales que contienen azufre, de las enaminas y de las bases de Schiff, el grupo protector se quita preferentemente por hidrólisis ácida suave;
  20. por ejemplo, a pH de 2 aproximadamente. Un grupo tercibutoxicarbónico se quita también preferentemente por hidrólisis ácido suave, en especial con ácido fórmico. Un grupo n-nitrofenilsulfenílico o afín puede ser eliminado por ataque nucleófilo al átomo de azufre del grupo sulfenamídico; por
  25. ejemplo, empleando un yoduro, ditionito o tiocianato de metal

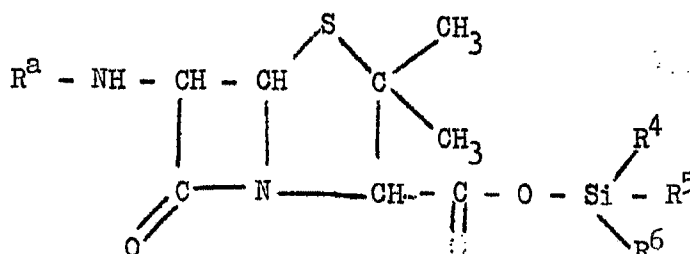
373690



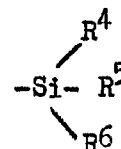
alcalino. Los grupos trifluorometílicos y p-tolilsulfeniletocarbonílicos pueden eliminarse por hidrólisis suave con una base.

5. Si se desea utilizar un derivado funcional del ácido 6-aminopenicilánico, los derivados silílicos pueden ser los de la fórmula general

10.



en la que R<sup>a</sup> es un átomo de hidrógeno o el radical



15. y R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son iguales o diferentes y significan cada uno un grupo de alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo, y pueden prepararse, como es bien sabido, haciendo reaccionar ácido 6-aminopenicilánico con una o dos cantidades moleculares de un haluro de sililo, aminosilano o disilazano correspondientemente substituidos.
- 20.

Los derivados silénicos del ácido 6-aminopenicilánico son los respectivos derivados poliméricos preparados por



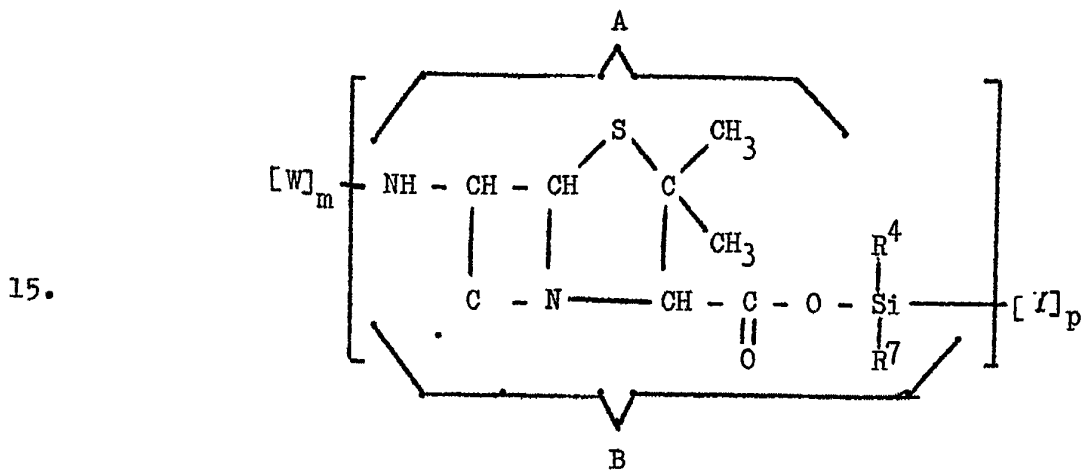
373690

reacción de ácido 6-aminopenicilánico con un di- o tri-haluro de sililo correspondientemente disustituido o con un dihaluro de sililhidrógeno monosustituido, de la fórmula general



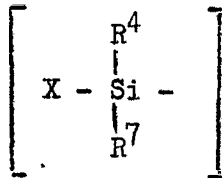
en la que X es un halógeno; R<sup>4</sup> tiene la misma definición que antes; y R<sup>7</sup> es hidrógeno o tiene el mismo valor que R<sup>4</sup>.

10. Los derivados silénicos obtenidos tienen la fórmula general



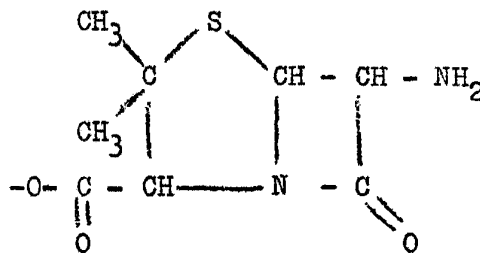
20. en la que R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> tienen la misma definición que antes, W es hidrógeno o un radical de la fórmula

= 8 =  
373690



- (donde X, R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> tienen el mismo significado que antes),
5. m es 0 ó 1, n es un número entero por valor de 1 a 25, p es 0 o 1 e Y es halógeno o un grupo de la fórmula general

10.



- con las salvedades de que:
- (a) cuando m es 0 y p es 0, n es más de 1 y las dos valencias libres están unidas entre si para completar un compuesto cíclico;
15. (b) cuando n es más de 1, las fracciones moleculares A de los grupos complementarios B concurren en disposición aleatoria de cabeza a cabeza, cola a cola y cabeza a cola; y
20. (c)  $m = p$ .



373690

Los grupos silícicos y silénicos pueden quitarse fácilmente por solvólisis; por ejemplo, con un alcohol o con agua.

Las penicilinas de este invento pueden utilizarse

5. en forma de sus sales atóxicas biológicamente activas, con inclusión de las sales metálicas atóxicas, como las sales de metal alcalino o alcalinotérreo (por ejemplo, de sodio, calcio y aluminio) y, como sales orgánicas, por ejemplo la sal amónica y las sales amónicas substituidas, por ejemplo sales de
10. aminas atóxicas tales como las trialquilaminas, con inclusión de la trietilamina, la procaína, la dibencilamina, la N-bencil-beta-fenetilamina, las N,N'-alquilendiaminas tales como la N,N'-dibenciletiletilendiamina, la N-alquilo(inferior)-piperidina (por ejemplo, la N-etilpiperidina), la dehidroabietilamina,
15. la N,N'-bis-dehidroabietiletiletilendiamina y otras aminas que se han utilizado para formar sales con la bencilpenicilina, la fenoximetilpenicilina, etc. La separación, en forma de sal, del producto deseado se efectua por tratamiento con una base, por ejemplo una sal alcalina o alcalinotérrea de un ácido
20. relativamente débil, tal como el ácido 2-etilhexanoico.

En la forma como aquí se usa, la expresión "alquilo inferior" y similares significan que se incluyen las fracciones moleculares de hidrocarburo tanto de cadena ramificada como lineal que contienen de 1 a unos 7 átomos de carbono,

25. Ejemplos típicos de los compuestos de este invento son: el



373690

ácido 6-(1-amino-3-ciclopenten-1-carboxamido)-penicilánico,  
el ácido 6-(1-amino-2-ciclopenten-1-carboxamido)-penicilánico,  
el ácido 6-(2,2-dimetil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-7-en-  
-3-il)-penicilánico y el ácido 6-(2,2-dimetil-4-oxo-1,3-  
5. -diazaspiro[4,4]non-6-en-3-il)-penicilánico.

En las nuevas penicilinas de este invento que están representadas por la fórmula estructural (A), el sustituyente acílico tiene un centro asimétrico y dos formas diastereoisoméricas posibles, lo mismo que las formas racémicas respectivas. Si se desea un isómero óptico particular, se le puede preparar fácilmente a partir de un material de partida apropiado de la misma serie óptica obtenida por un procedimiento normal de resolución.

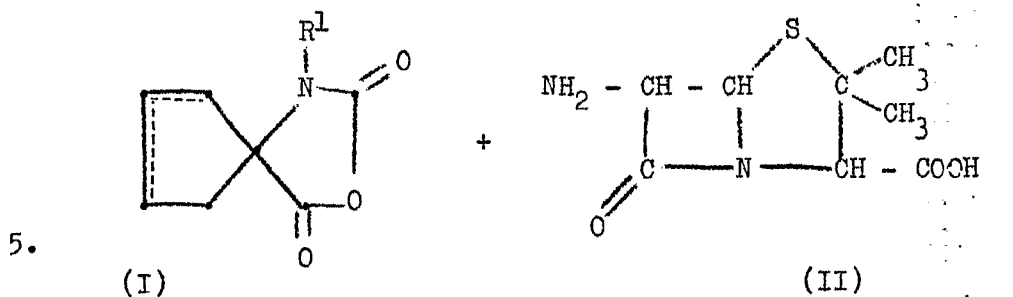
10.

Las nuevas penicilinas de este invento pueden prepararse convenientemente por el procedimiento preferido que se representa con la secuencia reaccional siguiente:

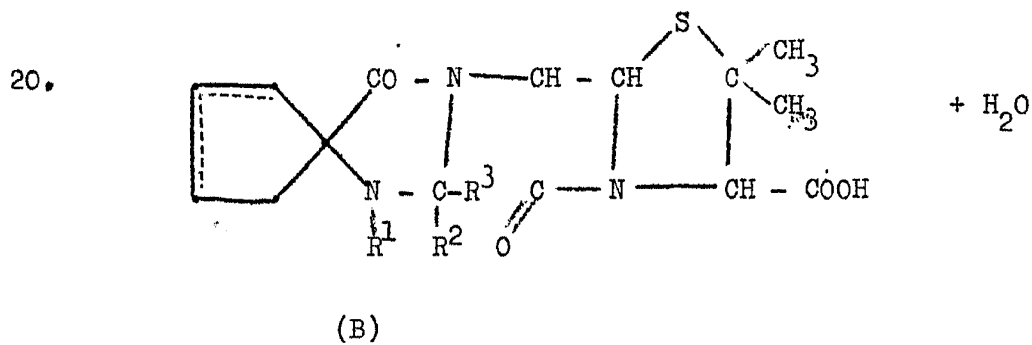
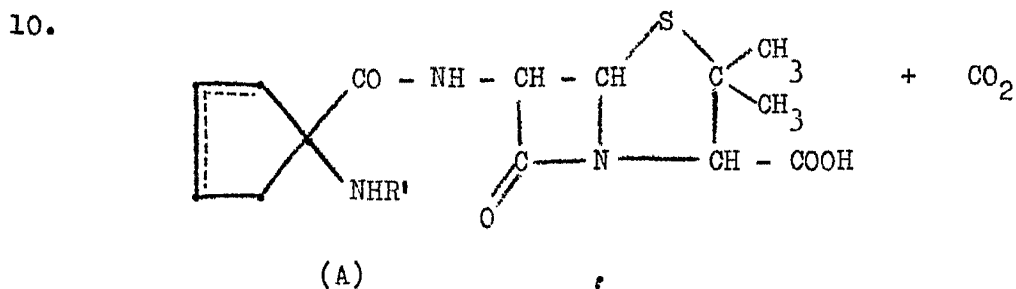
15.



373690



condensación



373690



- donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y la línea de trazos tienen el mismo significado que se ha definido antes. La reacción de condensación se efectúa añadiendo despacio una 3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonen-2,4-diona (I) a una solución acuosa de un ácido 6-amino-penicilánico (II, 6 APA), que se amortigua con una base (por ejemplo, trietilamina, dicarbonato de metal alcalino, etc.) a un pH de 5 aproximadamente hasta 7 aproximadamente. De preferencia, esta adición se hace con agitación por un período de una hora aproximadamente y prosiguiendo la agitación por una hora más.
- 5.
- 10.

- Cuando la condensación está terminada, se separa por los procedimientos de recuperación normales el ácido 6-(1-aminociclopenten-1-carboxamido)-penicilánico (A) resultante. Por ejemplo, se liofiliza la mezcla reaccional, se disuelve el residuo en un alcohol (por ejemplo, metanol), se añade un disolvente cristalizante (como éter etílico o hexano) y se separa por filtración el producto (A) precipitado.
- 15.

- La reacción de ciclización se lleva a cabo mezclando un ácido 6-(1-aminociclopenten-1-carboxamido)-penicilánico (A), preparado tal como antes, con un compuesto de carbonilo (III) apropiado, en un disolvente orgánico y a temperaturas alrededor de la de reflujo, para obtener el ácido 6-(4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]nonen-3-il)-penicilánico (B) deseado, ordinariamente en forma de un residuo filtrable. En la forma
- 20.
- 25.

373690



- como aquí se emplea, la expresión "compuesto de carbonilo" significa los compuestos que contienen un grupo carbonílico capaz de experimentar una reacción del tipo de Mannich con los átomos de nitrógeno reactivos tanto del grupo 6-amínico de la fracción molecular de ácido penicilánico como del grupo amínico unido al átomo de carbono del grupo ciclopenténico que está ligado a la fracción molecular penicilínica. Con la expresión "disolvente orgánico" se significa cualquier líquido polar capaz de formar una mezcla reaccional destilable de los reactivos (I) y (II).

- Los materiales de partida de 3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonen-2,4-diona (I) empleados en el procedimiento anterior se preparan por amidación de un 1,1-dicarboxilato de ciclopenteno, para obtener una ciclopenten-1,1-dicarboxamida, la cual se cicliza por contacto con un hipohalito de metal alcalino, para formar una 1,3-diazaspiro[4,4]nonen-2,4-diona, y ésta se escinde por contacto con hidróxido de bario para producir un ácido 1-aminociclopenten-1-carboxílico, el cual puede ser alquilado por los métodos corrientes convirtiéndolo en el respectivo ácido 1-(N-alquilamino)-ciclopenten-1-carboxílico; y luego puede ciclizarse cualquiera de los dos últimos ácidos carboxílicos para formar una 3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonen-2,4-diona (I) apropiada.

- El invento atañe en particular a la preparación de ciclopenten-1,1-dicarboxamida, 1,3-diazaspiro[4,4]nonen-2,4-

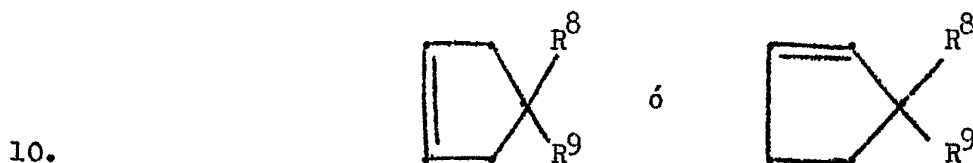
373690



-dionas, ácidos 1-aminociclopenten-1-carboxílicos, ácidos 1-(N-alquilamino)ciclopenten-1-carboxílicos y 3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonen-2,4-dionas, que son intermediarios en la preparación de los ácidos 6-(1-aminociclopenten-1-carboxamido)-penicilánicos que se han mencionado antes.

5.

Así pues, el invento proporciona además los nuevos compuestos siguientes, representados por las fórmulas



en las que R<sup>8</sup> es un grupo carboxílico o carboxamídico y R<sup>9</sup> es un grupo amínico, alquilamínico inferior, fen-alquilamínico(inferior) o amídico, con la excepción de que cuando R<sup>8</sup> es amido, R<sup>9</sup> es también amido; y cuando R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se toman

15.

junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de 1,3-diazolidin-5-il-2,4-diona, 3-oxa-1-azolidin-5-il-2,4-diona, 1-alquilo(inferior)-3-oxa-1-azolidin-5-il-2,4-diona o 3-oxa-1-fen-alquilo(inferior)-1-azolidin-5-il-2,4-diona. Ejemplos típicos de ello son: la 3-ciclopenten-

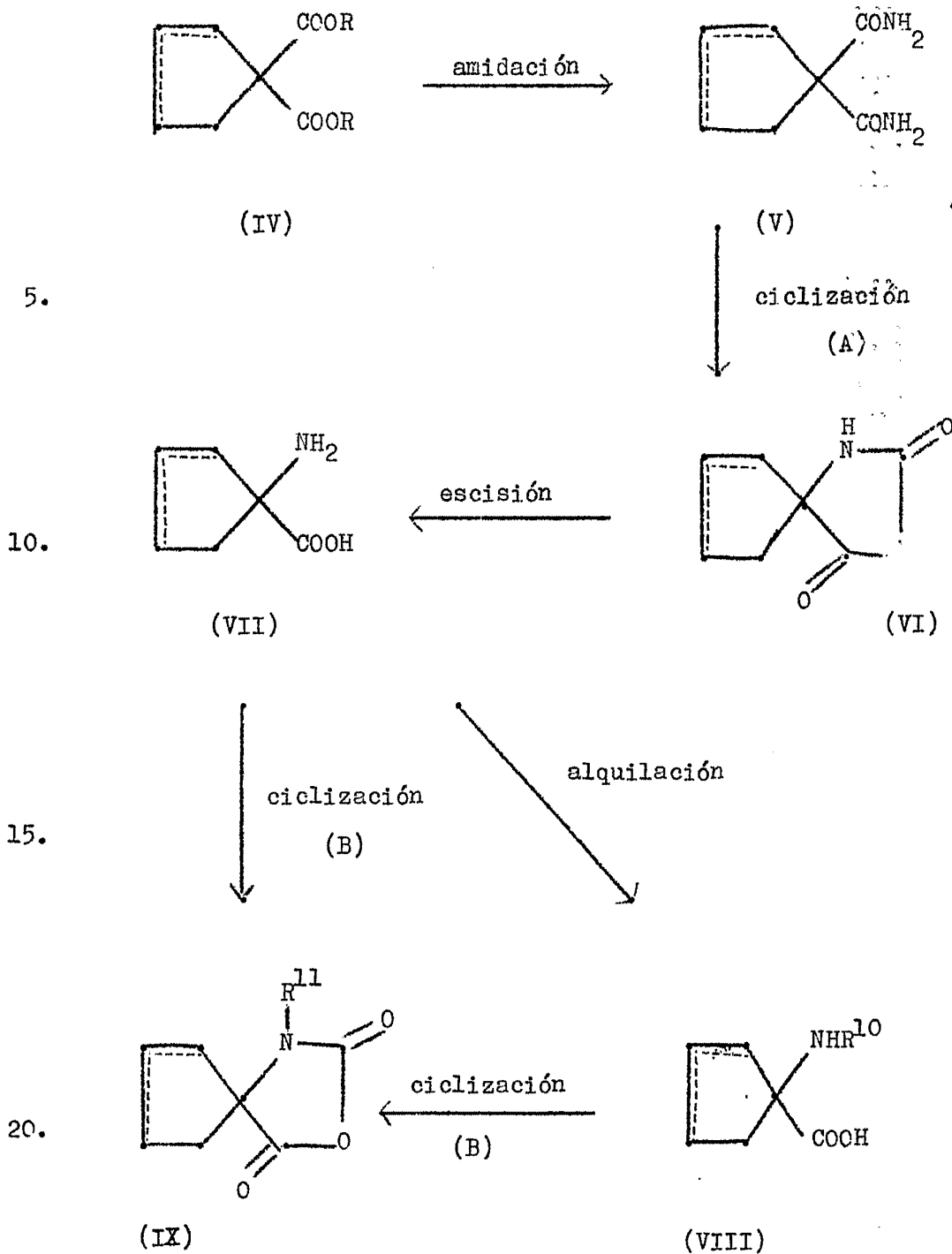
20.

-1,1-dicarboxamida, la 1,3-diazaspiro[4,4]non-7-en-2,4-diona, el ácido 1-amino-3-ciclopenten-1-carboxílico y la 3-oxa-1-azaspiro[4,4]non-7-en-2,4-diona.

25.

Estos compuestos pueden prepararse por el procedimiento que a continuación se representa en la forma esquemática siguiente:

373690





373690

donde la línea de trazos indica la presencia de un enlace doble en una de las dos posiciones designados; R es un grupo de éster; R<sup>10</sup> es alquilo inferior o fen-alquilo(inferior); y R<sup>11</sup> es hidrógeno, alquilo inferior o fen-alquilo(inferior).

5. La reacción de amidación puede efectuarse poniendo en contacto, por ejemplo, un ciclopenten-1,1-dicarboxilato de dialquilo (IV) con un alcohol saturado con amoníaco que contenga un alcóxido de metal alcalino, por unas 70 horas y a la temperatura del ambiente. A continuación, se mezcla la preparación reaccional con un metal alcalino (por ejemplo, sodio o potasio) en alcohol anhidro, por unas 48 horas más. De preferencia, esta reacción se efectua utilizando metanol saturado con amoníaco que contenga metóxido sódico y luego sodio en metanol anhidro. Una vez terminada la reacción de amidación, se recupera por los procedimientos corrientes la ciclopenten-1,1-dicarboxamida (V) resultante. Por ejemplo, se filtra el producto insoluble (V), se le lava con un disolvente apropiado (por ejemplo metanol) y luego se le seca.

- La reacción de ciclización (A) puede efectuarse
20. poniendo en contacto una ciclopenten-1,1-dicarboxamida (V), preparada como antes, con una solución acuosa de un hipohalito de metal alcalino, alrededor de la temperatura de congelación, y dejando luego que la solución resultante se caliente hasta la temperatura del ambiente. De preferencia, esta reacción se lleva a cabo usando una solución acuosa de hipobromito
  - 25.



373690

sódico. Una vez terminada la reacción de ciclización (A), se recupera por los métodos corrientes la 1,3-diazaspiro[4,4]-nonen-2,4-diona (VI) resultante; por ejemplo, se acidifica la mezcla reaccional con un ácido mineral, se evapora hasta sequedad, se extrae el residuo con un disolvente apropiado, (como acetato de etilo caliente), se filtra y se evapora el filtrado hasta sequedad.

5. La reacción de escisión puede efectuarse poniendo en contacto una 1,3-diazaspiro[4,4]nonen-2,4-diona (VI),
10. preparada como antes, con hidróxido de bario en agua, en una autoclave, a unos 200°C y por un período de unas 20 horas. luego se disuelve la mezcla reaccional en un ácido mineral diluido y se la mezcla con ácido sulfúrico. Cuando la reacción está terminada, se separa por los procedimientos rutinarios de recuperación el ácido 1-aminociclopenten-1-carboxílico (VII) resultante. Por ejemplo, se filtra la mezcla reaccional, se evapora el filtrado hasta sequedad, se extrae el residuo con metanol caliente, se evapora el extracto, se le reconstituye con agua, se pasa la solución resultante por
15. una columna de una resina ácida fuerte en el ciclo de hidrógeno, se lava la columna con agua y se eluye con hidróxido amónico. Evaporando el efluente hasta sequedad, el producto (VII) cristaliza de un disolvente apropiado (por ejemplo, metanol/etanol).

20. La reacción de alquilación se efectua de la manera
- 25.

373690



- ordinaria; por ejemplo, poniendo en contacto un ácido  
l-aminociclopenten-1-carboxílico (VII) preparado como antes,  
en una solución acuosa de un hidróxido de metal alcalino,  
con un haluro de p-toluensulfonilo (por ejemplo, el cloruro)
5. en un disolvente orgánico inmiscible con el agua (como éter,  
hexano o benceno), alrededor de la temperatura del ambiente  
y por un período de unas 16 horas. Luego se desecha la capa  
orgánica inmiscible con el agua y se acidifica la fase acuosa  
con un ácido mineral (por ejemplo, ácido clorhídrico); se
10. separa el precipitado resultante, se le lava y se le seca,  
lo que da un ácido l-toluen-p-sulfonamidociclopentencarboxí-  
lico.

- La sulfonamida preparada antes, un haluro de alqui-  
lo (como el yoduro de metilo) y una solución acuosa de un
15. hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, de hidróxido sódico)  
se calientan a unos 100°C por un período de unas 3 horas.  
Luego se enfría la mezcla reaccional, se la filtra y se aci-  
difica el filtrado con un ácido mineral, lo que da un ácido  
l-N-alquil-toluen-p-sulfonamidociclopenten-carboxílico apro-  
piado.
- 20.

- La N-alquilsulfondamida se calienta en ácido clorhí-  
drico concentrado en tubo de vidrio cerrado, a unos 150°C y  
por un período de unas 10 horas. Terminada la reacción, se  
recupera por los procedimientos corrientes el ácido l-(N-
25. -alquilamino)-ciclopenten-1-carboxílico (VIII) resultante. Por



373690

- ejemplo, se evapora la mezcla reaccional hasta sequedad, se disuelve el residuo en agua, se pasa la solución por una columna de una resina fuertemente básica en el ciclo de base y luego se evapora el efluente y se cristaliza el residuo en un disolvente apropiado (por ejemplo, etanol), lo que da el producto (VIII).
- 5.

- La reacción de ciclización (B) puede efectuarse poniendo en contacto un ácido l-aminociclopenten-1-carboxílico (VII) o un ácido l-(N-alquilamino)-ciclopenten-1-carboxílico (VIII) con fosgeno, en un disolvente orgánico inerte para la reacción (por ejemplo, dioxano, benceno o tetrahidrofurano), en una escala de temperatura desde unos 70°C hasta unos 80°C y por un período de unas 2 horas a lo sumo. Cuando la reacción de ciclización (B) está terminada, se separa la 3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonen-2,4-diona (IX) resultante por los procedimientos corrientes. Por ejemplo, se barre la mezcla reaccional con un gas inerte (como nitrógeno), se evapora el disolvente, se disuelve el residuo en un disolvente apropiado (por ejemplo, acetato de etilo) y luego se le cristaliza en un líquido apropiado (como el hexano).
- 10.
- 15.
- 20.

- Los materiales de partida de ciclopenten-1,1-dicarboxilato de dialquilo (IV) se preparan por el procedimiento que han descrito G. Schmid y A. Wolkoff en J. Org. Chem. 32, 254 (1966). Los otros materiales empleados en las reacciones que aquí se describen son asequibles comercial-
- 25.

373690



mente o se preparan con facilidad por procedimientos que son bien conocidos en la práctica química.

5. El reactivo ácido 6-aminopenicilánico puede prepararse por numerosos métodos de la práctica anterior asequibles actualmente, con inclusión de los métodos referidos en las patentes norteamericanas Nº 2,985,648 y Nº 3,032,473. Los materiales de partida de compuesto carbonílico (III) son asequibles en el comercio y/o se preparan con facilidad por procedimientos bien conocidos en la práctica química.

10. Los nuevos ácidos 6-(1-aminociclopenten-1-carboxamido)-penicilánicos (A) y 6-(4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]nonen-3-11)-penicilánicos (B) de este invento tienen actividad biológica valiosa. En particular, en las pruebas biológicas corrientes y aceptadas, estos compuestos han demostrado

15. actividad contra las bacterias grampositivas y gramnegativas. En este aspecto, estos compuestos son por lo tanto valiosos como agentes antibacterianos, suplementos nutritivos para los piensos animales, agentes para el tratamiento de la mastitis en el ganado y agentes terapéuticos para las aves de corral

20. y los mamíferos en el tratamiento de las enfermedades infecciosas causadas por bacterias grampositivas y gramnegativas, tanto en administración parenteral como oral. Cabe señalar que los ácidos 6-(1-aminociclopenten-1-carboxamido)-penicilánicos (A) de este invento han mostrado descollante actividad

25. in vivo contra los estafilococos resistentes a la penicilina.

373690



Además, cuando se emplean como agentes antibacterianos, las penicilinas de este invento (A y B) son significativamente menos tóxicas para el huésped recipiario que las penicilinas afines de la práctica anterior. Todavía más, los ácidos

5. 6-(4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]nonen-3-il)-penicilánicos (B) son también más estables y menos sensibles a la hidrólisis al guardarse en solución acuosa.

- Como se ha indicado antes, cuando los compuestos (A y B) de este invento se emplean en los mamíferos (por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos, etc.), pueden administrarse por vía oral o parenteral. Así pues, el invento concierne también a composiciones farmacéuticas que comprendan un compuesto de la fórmula general A en el que Z sea  $-NHR^1$  o de la fórmula general (B), o una sal atóxica respectiva, en asociación con un vehículo farmacológicamente aceptable. El vehículo puede ser sólido o líquido o una mezcla respectiva y puede utilizarse cualquier vehículo apropiado conocido en la práctica. La composición puede hallarse en forma de solución o suspensión o en forma sólida moldeada, como una pastilla o cápsula, utilizando disolventes corrientes, suspensores o excipientes.
10. 15. 20.

- Como es lógico, la dosificación de estos compuestos variará en cierto modo según la forma de administración y el compuesto particular que se elija. Además, variará según el sujeto particular en tratamiento. Por lo general.
- 25.

373690



Los compuestos de este invento se administran de la manera más deseable en niveles de dosificación semejantes a los de las penicilinas asequibles en el comercio, por ejemplo en un nivel de concentración que se halle en la escala de unos 10 mg a unos 400 mg por kilogramo y por día, aunque, como ya se ha dicho antes, pueden producirse variaciones. No obstante, esta escala de dosificación proporcionará por lo general resultados eficaces sin causar ningún efecto secundario perjudicial o deletéreo.

- 5.
10. Los ejemplos que siguen se dan a título de ilustraciones. Los Ejemplos 1 a 5, 11 y 12 atañen a la preparación de penicilinas, y los Ejemplos 6 a 10 atañen a la preparación de los compuestos de partida.

EJEMPLO 1

15. A una mezcla de 4 g de ácido 6-aminopenicilánico en 48 cc de agua, que se ajusta a pH 5,8 con trietilamina, se añaden 2,8 g de 3-oxa-1-azaspiro[4,4]non-7-er-2,1-diona, en un período de una hora. Después de agitar por una hora más, se seca el sistema por liofilización. Se disuelve el producto
20. en 70 cc de metanol y se añade éter etílico suficiente (14 cc) para iniciar la cristalización. Después de 15 minutos de agitación, se filtra el sistema, lo que da 3,5 g de ácido 6-(1-amino-3-ciclopenten-1-carboxamido)-penicilánico crista-



= 23 =

373690

lino. Análisis  $C_{14}H_{19}N_3O_4S \cdot H_2O$ : C, 49.0; H, 6.13; N, 12.2;  
S, 9.32;  $H_2O$ , 5.25. Hallado: C, 48,5; H, 6.12; N, 12.1;  
S, 9.40;  $H_2O$ , 5.00.

### EJEMPLO 2

5. Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 1 para hacer reaccionar ácido 6-aminopenicilánico con los reactivos que a continuación se exponen, se obtienen los ácidos penicilánicos reseñados en la lista que sigue:

	<u>Reactivo</u>	<u>Acidos penicilánicos</u>
10.	3-oxa-1-azaspiro[4,4]non-6-en-2,4-diona	ácido 6-(1-amino-2-ciclopenten-1-carboxamido)-penicilánico
	1-bencil-3-oxa-1-azaspiro[4,4]non-6-en-2,4-diona	ácido 6-[1-(N-bencilamino)-2-ciclopenten-1-carboxamido]-penicilánico
15.	1-etil-3-oxa-1-azaspiro[4,4]non-7-en-2,4-diona	ácido 6-[1-(N-etilamino)-3-ciclopenten-1-carboxamido]-penicilánico
	1-butil-3-oxa-1-azaspiro[4,4]non-6-en-2,4-diona	ácido 6-[1-(N-butilamino)-2-ciclopenten-1-carboxamido]-penicilánico
20.	1-(2-fenetil)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]non-7-en-2,4-diona	ácido 6-[1-(N-[2-fenetil]amino)-3-ciclopenten-1-carboxamido]-penicilánico
	1-(3-fenpropil)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]non-6-en-2,4-diona	ácido 6-[1-(N-[3-fenpropil]amino)-2-ciclopenten-1-carboxamido]-penicilánico



373690

EJEMPLO 3

- Se sometió a destilación lenta por un período de 5 horas una mezcla de 2 g de 6-(1-amino-3-ciclopentencarboxamido)-penicilánico, 0,1 g de ácido p-toluensulfónico y
5. 400 cc de acetona, con substitución periódica de la acetona. Se filtró la mezcla reaccional, se concentró el filtrado hasta unos 20 cc y se enfrió. Luego se añadieron 100 cc de éter etílico y se filtro la suspensión, lo que dio ácido
10. 6-(2,2-dimetil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-7-en-3-il)-penicilánico.

EJEMPLO 4

- Se prepara una mezcla de 3 g de ácido 6-(1-amino-2-ciclopenten-carboxamido)-penicilánico, 0,1 g de ácido p-toluensulfónico y 600 cc de acetona. La reacción se efectua en un proceso de destilación de 6 horas, durante el cual se vuelve a añadir acetona al sistema periódicamente. Se separa el residuo por filtración y se evapora el filtrado hasta 25 cc. Luego se añaden 100 cc de éter etílico, lo que da un precipitado que es ácido 6-(2,2-dimetil-4-oxo-1,3-
15. -diazaspiro[4,4]non-6-en-3-il)-penicilánico.
- 20.



373690

EJEMPLO 5

Quando se repite el procedimiento de los Ejemplos 3 y 4 para hacer reaccionar un ácido 6-(1-aminociclopentencarboxamido)-penicilánico con un compuesto de carbonilo apropiado, se obtienen los productos siguientes:

	<u>Reactivos</u>	<u>Productos</u>
	formaldehido y ácido 6-(1-amino-3-ciclopenten-1-carboxamido)-penicilánico	ácido 6-(4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-7-en-3-il)-penicilánico
10.	aldehido propiónico y ácido 6-(1-amino-2-ciclopenten-1-carboxamido)-penicilánico	ácido 6-(2-etil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-6-en-3-il)-penicilánico
15.	metiletilcetona y ácido 6-[1-(N-bencilamino)-2-ciclopenten-1-carboxamido]-penicilánico	ácido 6-[1-(N-bencilamino)-2-etil-2-metil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-6-en-3-il)-penicilánico
	ciclohexanona y ácido 6-(1-amino-3-ciclopenten-1-carboxamido)-penicilánico	ácido 6-(2,2-diclohexil-4-1,3-diazaspiro[4,4]non-7-en-3-il)-penicilánico
20.	aldehido acético y ácido 6-[1-(N-etilamino)-3-ciclopenten-1-carboxamido]-penicilánico	ácido 6-[1-(N-etilamino)-2-metil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-7-en-3-il]-penicilánico
25.	aldehido butírico y ácido 6-[1-(N-butilamino)-2-ciclopenten-1-carboxamido]-penicilánico	ácido 6-[1-(N-butilamino)-2-propil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-6-en-3-il)-penicilánico
30.	aldehido isobutírico y ácido 6-(1-amino-2-ciclopenten-1-carboxamido)-penicilánico	ácido 6-(2-isopropil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-6-en-3-il)-penicilánico
35.	ciclopentanona y ácido 6-(1-amino-3-ciclopenten-1-carboxamido)-penicilánico	ácido 6-(2,2-ciclopentil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-7-en-3-il)-penicilánico

573690



	<u>Reactivos</u>	<u>Productos</u>
5.	aldehido benzoico y ácido 6-(1-amino-2-ciclopenten-1-carboxamido)-penicilánico	ácido 6-(2-fenil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-6-en-3-il)-penicilánico
	metilpentilcetona y ácido 6-(1-amino-3-ciclopenten-1-carboxamido)-penicilánico	ácido 6-(2-metil-4-oxo-2-pentil-1,3-diazaspiro[4,4]non-7-en-3-il)-penicilánico
10.	acetona y ácido 6-[1-(N-[2-fenetil]-amino)-3-ciclopenten-1-carboxamido]-penicilánico	ácido 6-[1-(N-[2-fenetil/amino)-2,2-dimetil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-7-en-3-il]-penicilánico
15.	formaldehido y ácido 6-[1-(N-[3-fenpropil/amino)-2-ciclopenten-1-carboxamido]-penicilánico	ácido 6-[1-(N-[3-fenpropil/amino)-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-6-en-3-il]-penicilánico

EJEMPLO 6

Se agita por 72 horas a la temperatura del ambiente,

20. en 4 litros de metanol saturado con amoníaco que contiene metóxido sódico, 3-ciclopenten-1,1-dicarboxilato de dietilo, preparado por el método de F. Schmid y A. Wolkoff, J. Org. Chem. 254, 32 (1966) (223,5 g, 1,06 moles). Transcurrido dicho tiempo, se añade una solución de  $\frac{6}{g}$  de sodio en 200 cc

25. de metanol seco y se deja reposar la mezcla por 48 horas. Se filtra la 3-ciclopenten-1,1-dicarboxamida insoluble, se la lava con metanol frio y se la seca; rendimiento, 77 g = 47%; punto de fusión, 222-224°C.



373690

- Se diluye el filtrado con 1 litro de metanol que contiene 15 g de sodio, se resatura la solución con amoníaco y se la deja en reposo por una noche. Luego, en un evaporador giratorio, se evapora en vacío hasta 1 litro la solución límpida y se la filtra para obtener producto adicional; rendimiento, 31 g = 20%; punto de fusión, 222-223°C para un rendimiento total de 108 g.
- 5.

Análisis: Calculado para  $C_7H_{10}N_2O_2$ : N=18,17%

Hallado: N=18.38%.

10. De la manera semejante se convierte 2-ciclopenten-1,1-dicarboxilato de dietilo en 2-ciclopenten-1,1-dicarboxamida.

#### EJEMPLO 7

- Se añade 3-ciclopenten-1,1-dicarboxamida (44,4 g, 0,29 moles), preparada como en el Ejemplo 6, a una solución de hipobromito sódico (hecha de 35 g, 0,88 moles, de hidróxido sódico y 46,5 g, 0,29 moles, de bromo en 400 cc de agua), a 0°C en un baño de hielo y sal. La diamida se disuelve y se deja que la solución se caliente a la temperatura del ambiente por una noche. La solución límpida da reacción negativa al papel yodoalmidonado, pero como medida de precaución, se añaden 7 g de bicarbonato amónico y se caliente la solución
- 15.
- 20.

373690



a 50°C en un baño de vapor antes de acidificarla a pH 2 con ácido clorhídrico 12-n. Se evapora hasta sequedad la solución acidificada, se extrae el residuo con 500 cc de acetona caliente y luego se filtra. Se evapora el filtrado en vacío,

5. hasta sequedad, y se recristaliza el producto bruto por dos veces en 400 cc de agua caliente, lo que da 1,3-diazaspiro [4,4]non-7-en-2,4-diona; rendimiento total, 25,6 g (53,4%); punto de fusión, 190-193°C.

Análisis: Calculado para  $C_7H_8N_2O_2$ : C, 55.24; H, 5.30;

10. N, 18.41

Hallado: C, 54.85; H, 5.09; N, 18.61.

De la misma manera se cicliza 2-ciclopenten-1,1-dicarboxamida para formar 1,3-diazaspiro[4,4]non-6-en-2,4-diona.

15. EJEMPLO 8

En una autoclave de acero se calienta a 200°C por 20 horas 16,6 g (0,11 moles) de 1,3-diazaspiro[4,4]non-7-en-2,4-diona, preparada como en el Ejemplo 7, 85 g (0,27 moles) de octahidro de hidróxido de bario y 100 cc de agua. Se

20. disuelve la mezcla en ácido clorhídrico diluido y luego se añaden agitando 15 cc de ácido sulfúrico 36-n. Se filtra el precipitado y se evapora el filtrado en vacío, hasta sequedad. Se extrae el residuo con metanol caliente para eliminar el

373690



- cloruro sódico y se evapora hasta sequedad la solución metanólica, que contiene el producto y cloruro amónico. Se disuelve el residuo en agua y se pasa la solución por una resina fuertemente ácida en el ciclo de hidrógeno. Después de lavar
5. con agua, se eluye la columna con 1 litro de hidróxido amónico 2-n. Se evapora el efluente hasta sequedad y se cristaliza el producto en metanol/etanol, lo que da ácido 1-amino-3-ciclopenten-1-carboxílico; rendimiento, 6 g (40%); punto de fusión, 295-300°C (descomposición).
10. Análisis: Calculado para  $C_6H_9NO_2$ : C, 56,55; H, 7.13; N, 11.01. Hallado: C, 56.71; H, 7.04; N, 10.94.
- De la misma manera se convierte 1,3-diazaspiro[4,4]non-6-en-2,4-diona en ácido 1-amino-2-ciclopenten-1-carboxílico.

15. EJEMPLO 9

- Se disuelven 13,1 g (0,1 mol) de ácido 3-ciclopenten-1-aminocarboxílico en 200 cc de hidróxido sódico 1-n y se mezcla la solución con 20 g de cloruro de p-toluensulfonilo en 100 cc de éter. Se agita la mezcla resultante por
20. una noche, a la temperatura del ambiente, se separa la capa etérea y se la desecha, mientras que se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico diluido. El producto cristaliza y se le separa por filtración, se le lava y se le seca, lo que da ácido 1-toluen-p-sulfonamido-3-ciclopenten-carboxí-



373690

lico.

4,2 g (0,02 moles) de esta sulfonamida, 5 cc (0,08 moles) de yoduro de metilo y 50 cc de hidróxido sódico 2-n se calientan a 100°C por 3 horas. Luego se enfría la mezcla reaccional, se la filtra y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico diluido, para precipitar ácido 1-N-metil-toluen-p-sulfonamido-3-ciclopenten-carboxílico.

- 5.
10. La N-metil-sulfonamida preparada antes (17 g, 0,055 moles) se calienta a 140°C, por 8 horas, en 180 cc de ácido clorhídrico 12-n, en tubos de vidrio cerrados. Después de enfriar, se evapora hasta sequedad, en vacío, la solución límpida, se disuelve el residuo en 300 cc de agua y se pasa la solución por una columna de una resina fuertemente básica en el ciclo de base, se evapora el efluente y se recristaliza el residuo en etanol, lo que da ácido 1-metilamino-3-ciclopenten-1-carboxílico.

15. De manera semejante, repitiendo el procedimiento anterior con los materiales de partida apropiados, se preparan los compuestos siguientes:
20. ácido 1-(N-bencilamino)-2-ciclopenten-1-carboxílico,  
ácido 1-(N-etilamino)-3-ciclopenten-1-carboxílico,  
ácido 1-(N-butilamino)-2-ciclopenten-1-carboxílico,  
ácido 1-(N-[2-metil/amino]-3-ciclopenten-1-carboxílico y  
ácido 1-(N-[3-fenpropil/amino)-2-ciclopenten-1-carboxílico.



373690

EJEMPLO 10

- Se agita en 100 cc de dioxano, a 70-80°C, por 3 horas y mientras se hace burbujear fosgeno, ácido 1-amino-3-ciclopenten-1-carboxílico (4,4 g, 0,0346 moles) preparado como en el Ejemplo 9. Luego se barre la mezcla con nitrógeno seco por 1.½ horas y se elimina el dioxano en vacío. Se disuelve el aceite residual en acetato de etilo y se cristaliza con hexano, lo que da 3-oxa-1-azaspiro[4,4]non-7-en-2,4-diona; rendimiento, 4,1 g (77%); punto de fusión, 133-135°C.
5. Análisis: Calculado para  $C_7H_7NO_3$ : C, 54.91; H, 4.61; N, 9.15.  
Hallado: C, 54.81; H, 3.66; N, 9.32.
10. Repitiendo el procedimiento anterior, a partir de un ácido 1-aminociclopenten-1-carboxílico apropiado, se obtiene:
15. 3-oxa-1-azaspiro[4,4]non-6-en-2,4-diona,  
1-bencil-3-oxa-1-azaspiro[4,4]non-6-en-2,4-diona,  
1-etil-3-oxa-1-azaspiro[4,4]non-7-en-2,4-diona,  
1-butil-3-oxa-1-azaspiro[4,4]non-6-en-2,4-diona,  
20. 1-(2-fenetil)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]non-7-en-2,4-diona y  
1-(3-fenpropil)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]non-6-en-2,4-diona.

EJEMPLO 11

Se trata a 10-15°C con 25,8 g de dimetildiclorosila-

373690



no una mezcla de 43,2 g de 6-APA, 425 cc de cloruro de metileno y 40,5 g de trietilamina y se somete la mezcla a reflujo suave por 2 horas. Se trata luego la mezcla a 0°C con 16,6 g de piridina y a continuación se añaden en porciones, a 0°C y

5. en el curso de 20 minutos, 36,4 g (0,2 moles) de clorhidrato de cloruro de ácido 1-amino-3-ciclopenten-1-carboxílico. Después de agitar a 0°C y por último a 20°C por una hora, se vierte la mezcla reaccional en 400 cc de agua, se clarifica por filtración y se ajusta a pH 5,4 añadiendo solución diluida

10. de hidróxido sódico.

Después de agitar por una noche a 20°C, se recoge el producto por filtración, se le lava y se le seca, lo que da 48 g de ácido 6-(1-amino-3-ciclopenten-1-carboxamido)-penicilánico.

15. EJEMPLO 12

A 21,6 g (0,10 moles) de 6-APA y 213 cc de cloruro de metileno en un matraz seco de tres tubuladuras y 500 cc de capacidad, provisto de agitador, termómetro, admisión de nitrógeno y condensador de reflujo con tubo secador, se

20. añadieron 25,3 g (0,25 moles) de trietilamina y 13,4 g (0,11 moles) de N,N-dimetilanilina. Después de agitar en reflujo por una hora, se enfrió la mezcla y se le añadieron a gotas 21,7 g (0,20 moles) de trimetilclorosilano, a 12-15°C. Se



373 690

- sometió la mezcla a reflujo por 45 minutos, se la enfrió bajo nitrógeno hasta 15°C y se añadieron 29 cc de diclorhidrato de dimetilánilina 0,8-molar en cloruro de metileno. A continuación se añadieron en porciones, a -10°C y en 20 minutos,
5. 18,2 g (0,10 moles) de clorhidrato de cloruro de ácido 1-amino-3-ciclopenten-1-carboxílico. Se agitó la mezcla por una hora más mientras la temperatura subía hasta 20°C y luego, agitando, se vertió la mezcla reaccional en 200 cc de agua fría y se clarificó por filtración la mezcla bifásica. Al
10. filtrado se añadió, a 5-10°C, solución diluida de hidróxido sódico, hasta pH 5,4.

- Después de agitar por una noche a la temperatura ambiente, se recogió el producto cristalino por filtración, se le lavó con agua y por último con acetona y luego se le
15. secó a 45°C, lo que dio 22 g de ácido 6-(1-amino-3-ciclopenten-1-carboxamido)-penicilánico.

373690



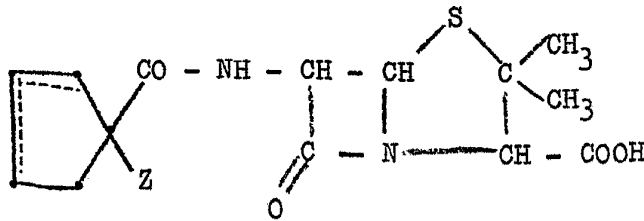
NOTA

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patentes estadounidenses seriales núms. 777.506 y 777.482 del 20.11.68.

5.

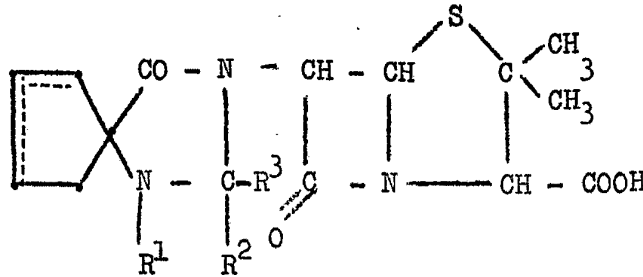
1. Un procedimiento para la preparación de una penicilina de la fórmula general

10.



6

15.



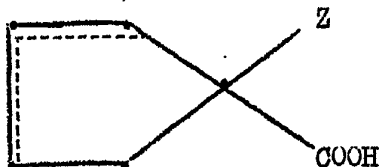


donde Z es  $-NHR^1$  o un grupo convertible en un grupo amínico, tal como el grupo amínico protegido;  $R^1$  es hidrógeno, alquilo inferior o fen-alquilo (inferior);  $R^2$  y  $R^3$ , cuando se toman separadamente, son hidrógeno, alquilo inferior o fenilo o, cuando se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclo-alquílico (inferior); y la línea de trazos representa un enlace doble en una de las dos posiciones designadas,

5.

10. o una sal atóxida respectiva, caracterizado por copularse ácido 6-amino-penicilánico, o un derivado funcional respectivo, con un ácido de la fórmula general

15.



o un derivado funcional suyo; y, si se desea, desdoblarse un grupo protector y también, si se desea, hacerse reaccionar el producto con un compuesto carbonílico de la fórmula general  $R^2R^3CO$  (donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen el mismo significado que

20. antes).

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que la copulación se efectúa por reacción con ácido 6-amino-penicilánico, una sal de éste o un derivado silílico o silenílico respectivo.

*Handwritten signature or initials.*

373690



3. Un procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado en que la copulación se efectúa por reacción con un anhídrido, un anhídrido mixto, un anhídrido N-carboxílico o un haluro de acilo de un ácido de la fórmula general

5.

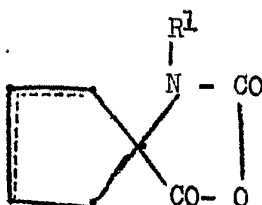


10. donde Z y la insaturación tienen el mismo significado que en la reivindicación 1, o con el ácido o una sal suya en presencia de un agente deshidratante o un compuesto funcionalizante (como una carbodiimida, un N,N'-carbonildiimidazol o alcoxiacetileno),

15. estando protegido cualquier grupo amínico en el que Z sea  $NHR^1$  y desdoblándose el grupo protector de manera conocida.

4. Un procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por efectuarse la copulación mediante reacción con un anhídrido N-carboxílico de la fórmula general

20.



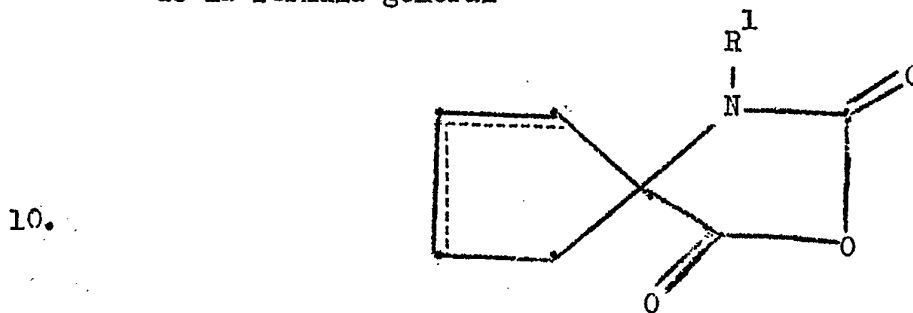
*Ref.*



373690

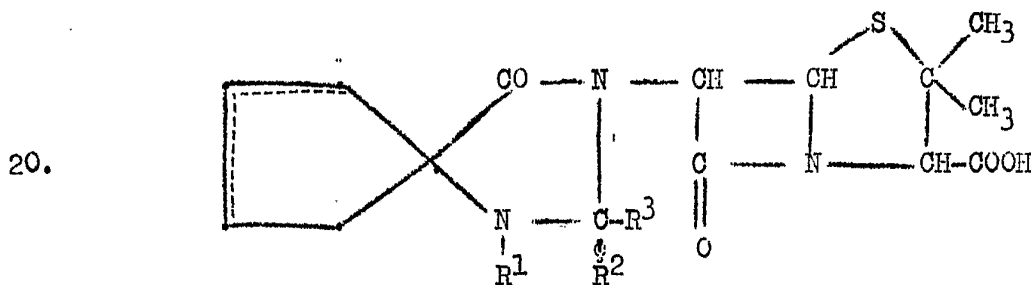
donde  $R^1$  y la insaturación tienen el mismo significado que en la reivindicación 1.

5. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar ácido 6-aminopenicilánico o una sal respectiva con un anhídrido N-carboxílico de la fórmula general



donde  $R^1$  y la insaturación tienen el mismo significado que en la reivindicación 1.

15. 6. Un procedimiento, según la reivindicación 1, para la preparación de una penicilina de la fórmula general



donde  $R^1$  es hidrógeno, alquilo inferior o fen-alquilo(inferior);  $R^2$  y  $R^3$ , cuando se toman por separado, son hidrógeno, alquilo inferior

*Handwritten signature or initials.*

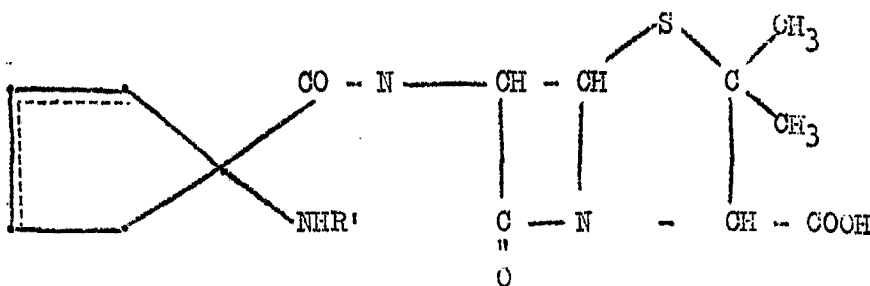


o fenilo o bien, cuando se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclo-alquílico(inferior); y la línea de trazos representa un enlace doble en una de las dos posiciones designadas,

5.

o una sal atóxica respectiva, caracterizado por hacerse reaccionar una penicilina de la fórmula general

10.

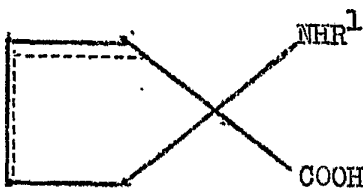


15.

con un compuesto carbonílico de la fórmula general  $R^2R^3CO$  (donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen el mismo significado que antes).

7.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por prepararse el ácido de la fórmula general

20.

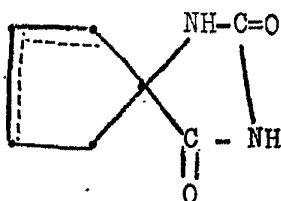


por hidrólisis de un compuesto de la fórmula general

*Handwritten signature or mark.*

= 39 =

373690



5. (el cual puede prepararse por amidación de un ciclopenten-1,1-dicarboxilato de dialquilo y ciclización del producto diamídico);  
alquilarse el ácido, si se desea, para introducir el sustituyente  $R^1$  cuando éste es un grupo alquílico inferior o fen-alquílico(inferior); y asimismo, si se desea, ciclizarse el ácido con fosgeno, para obtener un anhídrido N-carboxílico.
- 10.

8. Un procedimiento para la preparación de una penicilina.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 39 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 19 de Noviembre de 1969

p.a.

JAIMESERRA

14.