



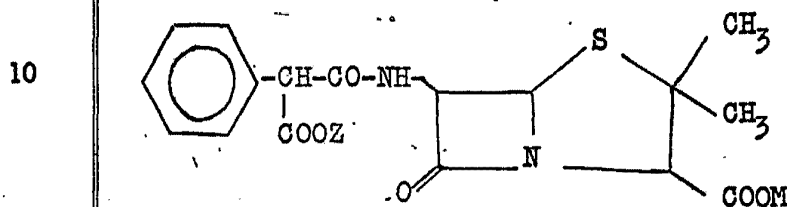
19 CERTIFICADO DE ADICION

|   |                                |                                  |
|---|--------------------------------|----------------------------------|
| 30 PRIORIDADES:   |                                |                                  |
| 31 NUMERO   | 32 FECHA                       | 33 PAIS                          |
|   |                                |                                  |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD  | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 61 PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA |
|   | COI D                          |                                  |
| 64 TITULO DE LA INVENCIÓN   |                                |                                  |
| MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL 444.345 por: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE CIERTOS ESTERES DEL ACIDO N-(2-CARBOXI-3,3-DIMETIL-7-OXO-4-TIO-1-AZABICICLO-(3,2,0)-HEP-6-IL)-2-FENIL-MALONAMICO. |                                |                                  |
| 71 SOLICITANTE (ES)   |                                |                                  |
| ALTER, S.A.   |                                |                                  |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE   |                                |                                  |
| Mateo Inurria, 30 MADRID.-16  |                                |                                  |
| 72 INVENTOR (ES)  |                                |                                  |
| Don CARLOS SUNKEL LETELIER, de nacionalidad chilena.<br>Don FERNANDO DORREGO RODRIGUEZ de nacionalidad española y<br>Don FERNANDO CILLERO GRAFULLA de nacionalidad española   |                                |                                  |
| 73 TITULAR (ES)   |                                |                                  |
|   |                                |                                  |
| 74 REPRESENTANTE  |                                |                                  |
| DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.  |                                |                                  |



1. El presente certificado de adición se refiere a ciertas mejoras introducidas en la Patente Principal nº. 444.345 mediante cuyo procedimiento se preparan nuevos ésteres del ácido N-(2-carboxi-3,3-dimetil-7-oxo-4-tio-1-azabicyclo-(3,2,0)-hep-6-il)-2-fenil-malonámico, de actividad bactericida semejante o superior a la indicada para los compuestos de la citada solicitud.

La fórmula general (I) de estos ésteres es:




( I )

15 donde Z es un resto alquilo y M es un metal alcalino.


Los distintos sustituyentes Z se encuentran representados en la Tabla I

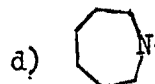
Tabla I

Sustituyentes "Z"

20 a)  donde R = 1-H; 1-C≡CH; 2-Cl; 1-CH<sub>3</sub>; 2-CH<sub>3</sub>  
3-CH<sub>3</sub> y 4-CH<sub>3</sub>



25 c) 



e) CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-

30 La obtención de estos compuestos se realizan de idéntica forma a la indicada en la mencionada solicitud.

1 Una posible forma de dosificación podría ser la siguiente fórmula por cápsula del Nº 0 (según U.S.P.).

|   |   |        |
|---|---|--------|
| 5 | Ester ciclopentílico del ácido N-(2-carboxi-3,3-dimetil-7-oxo-4-tio-1-azabicyclo (3,2,0)-hep-6-il)-2-fenil-malonamico ..... | 500 mg |
|   | Talco .....   | 8 mg   |
|   | Estearato magnético .....   | 2 mg   |

EJEMPLO

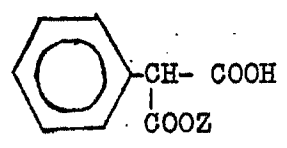
10 Método general de obtención de ésteres del ácido N-(2-carboxi-3,3-dimetil-7-oxo-4-tio-1-azabicyclo (3,2,0)-hep-6-il)-2-fenil-malonámico.

A) Obtención de los monoésteres del ácido fenilma-lónico.

15 El procedimiento de obtención es el descrito en la solicitud de patente anterior. De esta forma se han prepara-do los monoésteres de fórmula general (II) que se encuentran en la Tabla II.

Su estructura se comprobó por espectroscopía I.R., R.M.N. y microanálisis.

20

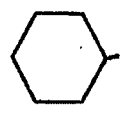


25

Tabla II

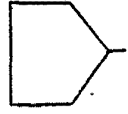
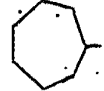
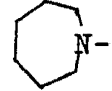
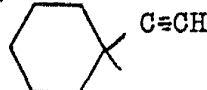
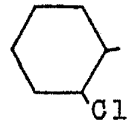
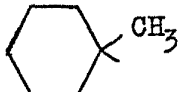
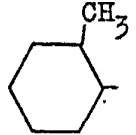
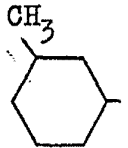
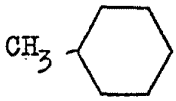
Z

p.f. 20



83-85

30

|    |   |         |
|----|---|---------|
| 1  |    | 85-87   |
| 5  |    | 86-87   |
|    |    | 130-132 |
| 10 |    | 112-114 |
|    |  | 115-117 |
| 15 |  | 82-83   |
|    |  | 88-89   |
| 20 |  | 85-86   |
| 25 |  | 77-79   |
| 30 | $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)-\text{CH}_2$   | 42-43   |

1

B) Esteres del ácido N-(2-carboxi-3,3-dimetil-7-oxo-4-tio-1-azabicyclo-(3,2,0)-hep-6-il)-2-fenil-malonámico.

5

La obtención se realiza de forma idéntica a la mencionada en la solicitud de patente.

10

De esta forma se han obtenido los ésteres del ácido N(2-carboxi-3,3-dimetil-7-oxo-4-tio-1-azabicyclo-(3,2,0)-hep-6-il)2-fenil-malonámico, que fueron caracterizados por espectroscopía I.R. y R.M.N., y su rotación específica  $[\alpha]_{D}^{20}$  (c= 1%; agua).

A continuación se reseñan las características generales de todos los derivados obtenidos según el método citado en la solicitud.

15

1.- Ester de la hexametilen imina

Producto blanco. I.R. C=O lactámico 1780-85 cm<sup>-1</sup>  
Rotación específica: 180°.

20

2.- Ester del ciclohexanol

Producto blanco. I.R. C=O lactámico 1785-90 cm<sup>-1</sup>  
Rotación específica: 168°.

25

3.- Ester del ciclopentanol

Sólido blanco. I.R. C=O lactámico 1785-90 cm<sup>-1</sup>  
Rotación específica: 178°.

30

4.- Ester del cicloheptanol

Producto blanco. I.R. C=O lactámico 1780-85 cm<sup>-1</sup>  
Rotación específica: 176°.

1 5.- Ester del n-hexanol -1  
Producto blanco. I.R. C=O lactámico 1785-90 cm  
Rotación específica: 182º.

5 6.- Ester del 1-etinil-1-ciclohexenol -1.  
Sólido blanco. I.R. lactámico C=O 1780-90 cm  
Rotación específica: 162º.

10 7.- Ester del 2-cloro-1-ciclohexanol -1  
Producto blanco. I.R. C=O lactámico 1785-90 cm  
Rotación específica: 176º.

15 8.- Ester del 1-metil-1-ciclohexanol -1  
Producto blanco. I.R. C=O lactámico 1780-85 cm  
Rotación específica: 161º.

20 9.- Ester del 2-metil-1-ciclohexanol -1  
Sólido blanco. I.R. C=O lactámico 1785-90 cm  
Rotación específica: 171º.

20 10.- Ester del 3-metil-1-ciclohexanol -1  
Sólido blanco, I.R. C=O lactámico 1785-90 cm  
Rotación específica: 157º.

25 11.- Ester del 4-metil-1-ciclohexanol -1  
Producto blanco. I.R. C=O lactámico 1780-85 cm  
Rotación específica: 174º.

En resumen el ler. Certificado de Adición que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

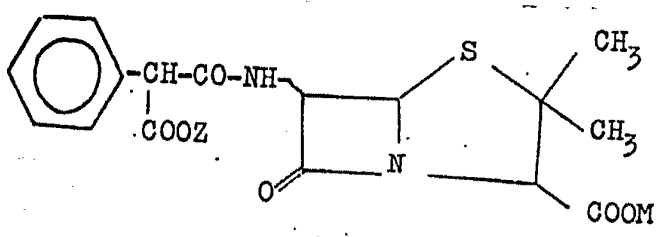
30

REIVINDICACIONES

1

1.- MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL 444.345 por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE CIERTOS ESTERES DEL ACIDO N-(2-CARBOXI-3,3-DIMETIL-7-OXO-4-TIO-1-AZABICICLO-(3,2,0)-HEP-6-IL)-2-FENIL-MALONAMICO, que partiendo de la fórmula general (I).

5



10

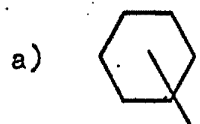
(I)

En la que Z es un resto alquilo y M es un metal alcalino, caracterizadas porque los distintos sustituyentes de Z son los que se representan en la tabla I

15

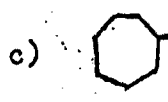
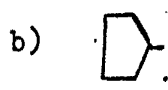
Tabla I

Sustituyentes "Z"

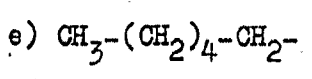
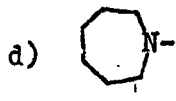


donde R = 1-H; 1-G-OH; 2-Cl; 1-CH<sub>3</sub>; 2-CH<sub>3</sub>; 3-CH<sub>3</sub> y 4-CH<sub>3</sub>

20



25



30

Cuyo procedimiento se caracteriza porque tal y como se describe en la patente principal, se hace reaccionar el ácido fenilmalónico con cloruro de tionilo, en el seno

1. de un disolvente inerte y en presencia de un catalizador y a continuación se añade el compuesto hidroxílico Z-OH, donde Z tiene el mismo significado dado anteriormente; el producto resultante de fórmula de estructura (II) que es el mono-  
5 ester del ácido fenilmalónico



(II)

10 Se hace reaccionar con cloruro de tionilo en un disolvente inerte, una vez eliminado éste y disuelto el producto en acetona se adiciona a una solución del ácido 6-amino penicilánico en bicarbonato acuoso con acetona y una base como el hidroxido sódico.

15 2.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer el 1<sup>er</sup> Certificado de Adición que se solicita: MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL 444.345, por: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE CIERTOS ESTERES DEL ACIDO N-(2-CARBOXI-3,3-DIMETIL-7-OXO-  
20 4-TIO-1-AZABICICLO-(3,2,0)-HEP-6-IL)-2-FENIL-MALONAMICO.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de ocho páginas mecanografiadas.

Madrid 8 de noviembre de 1976  
BERNARDO UNGRIA  
P.P.

25

30