



19 ABR 1978
CONCEDIDA

10 ES	11 NUMERO	10 A1
21	461.691	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	17-8-77	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
34106/76	17-8-76	Gran Bretaña.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C04D	

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES DE COMPUESTOS.

71 SOLICITANTE (S)

BEECHAM GROUP LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Beecham House, Great West Road, Brentford, Middlesex, Gran Bretaña.

72 INVENTOR (ES)

David Francis Corbett y Alfred John Eglington, ambos de nacionalidad británica.

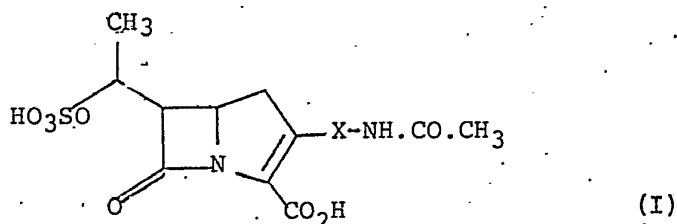
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOLBURU

1 Esta invención se refiere a nuevos compuestos, a su
preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

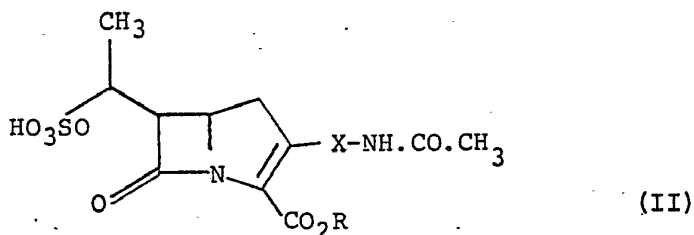
Los compuestos de fórmula (I):



10 y sus sales, donde X es un grupo trans-SO-CH=CH-, trans-S-CH=CH-
o -S-CH₂-CH₂-, están descritos en las patentes belgas 827.331,
827.332 y 839.324, donde son denominados MM 4550, MM 13902 y
MM 17.880, respectivamente.

15 Ahora se ha encontrado que los ésteres de los compues-
tos de fórmula (I) son agentes antibacterianos. Además, los
ésteres de los compuestos de fórmula (I) también son capaces
de aumentar la eficacia de las penicilinas y cefalosporinas
contra las cepas productoras de β-lactamasa de distintas bac-
20 terias Gram-positivas y Gram-negativas como Staphilococcus
aureus, Klebsiella aerogenes, Escherichia coli, Proteus mira-
bilis y otros organismos similares.

Por consiguiente, esta invención proporciona las sales
de los compuestos de fórmula (II):



30 donde R es un grupo orgánico de hasta 16 átomos de carbono y

1 X es el definido en relación con la fórmula (I).

Adecuadamente X en los compuestos de fórmula (II) es un grupo trans-SO-CH=CH-. X en los compuestos de fórmula (II) es también adecuadamente un grupo trans-S-CH=CH-. Adecuadamente X en los compuestos de fórmula (II) es un grupo -S-CH₂-CH₂-.

5 El grupo R está seleccionado adecuadamente entre los grupos arilo, alquilo, aralquilo y alquénilo que pueden estar sustituidos con halógeno o con grupos hidroxilo, alcoxi, aciloxi, ariloxi, aralcoxi, alquiltio, ariltio, aralquiltio, nitro, ciano, carboxamido, acetamido, sulfonamido o fenilsulfonilo. Los grupos alquilo y alquénilo son adecuadamente de cadena lineal o ramificada pero en general son más convenientes los grupos de cadena lineal.

15 Más adecuadamente, R contiene hasta 12 átomos de carbono. Así, R puede ser un grupo metilo, etilo, propilo, butilo o bencilo o un grupo bencilo sustituido con uno o dos átomos de halógeno o grupos alcoxi C₁₋₄ o nitro. El grupo benzhidrido y el grupo benzhidrido sustituido con uno o dos átomos de halógeno o grupos alcoxi C₁₋₄ o nitro también son adecuados.

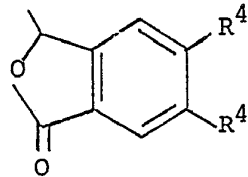
20 Son ésteres especialmente adecuados aquéllos donde el grupo éster CO₂R es de fórmula CO₂R¹, donde el grupo CO₂R¹ es fácilmente hidrolizado en el organismo humano, por ejemplo en los tejidos o en la sangre, para formar el ácido inicial o su sal, o en los tejidos de los mamíferos equivalentes.

25 Otros ésteres especialmente adecuados son aquéllos donde el grupo éster CO₂R es el descrito en el ejemplo dado más adelante.

Adecuadamente R¹ es un grupo de subfórmulas (a) - (c):

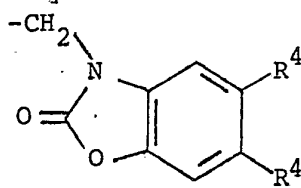


1



(b)

5



(c)

10

donde R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; R^3 es un grupo alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , fenilo o bencilo y R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metoxi.

Adecuadamente R^2 es un átomo de hidrógeno.

15

Adecuadamente R^3 es un grupo metilo, t-butilo, fenilo o etoxi.

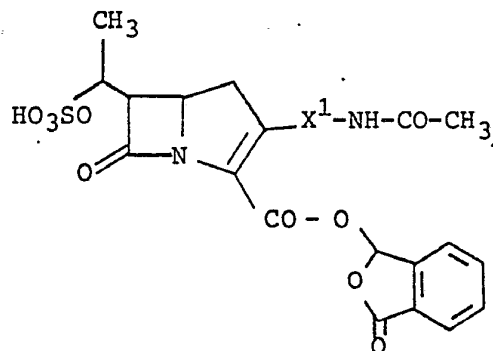
Más adecuadamente, R^1 es un grupo de subfórmula (a) o (b) y especialmente de subfórmula (b).

20

Preferiblemente R^1 es un grupo ftalidilo ya que los compuestos resultantes presentan una actividad especialmente buena cuando se administran por inyección.

Así, los compuestos preferidos de esta invención incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (III):

25



(III)

30

1 donde X^1 es un grupo trans-SO-CH=CH-, trans-S-CH=CH- o -S-CH₂-CH₂-.

Un significado especialmente adecuado de X^1 es el grupo trans-S-CH=CH-.

5 Otro significado preferido de X^1 es el grupo -S-CH₂-CH₂-.

Los compuestos de la invención donde R contiene un centro quiral pueden presentarse como isómeros ópticos puros (por ejemplo el isómero R o el isómero S) o una mezcla de los mismos (por ejemplo, la forma R,S). Así, por ejemplo, los ésteres R- y S-ftalidílicos están incluidos dentro de esta invención así como las mezclas de los mismos, tales como los ésteres R,S-ftalidílicos.

15 Las sales adecuadas de los compuestos de fórmula (II) son las de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio o amonio sustituido, por ejemplo trimetilamonio, trimetilamina, 2-hidroxi-etilamina, bis(2-hidroxi-etil)amina, tri(2-hidroxi-etil)amina, benzatina, procaína, biciclohexilamina, dibencilamina, N,N-dibenciletilendiamina, 1-efenamina, N-etilpiperidina, 20 N-bencil-β-fenetilamina, piridina, colidina, quinolina o una sal de amonio cuaternario como tetrametilamonio.

En el caso más adecuado, la sal será de sodio, potasio o amonio cuaternario, por ejemplo tetra-alquil(C₁₋₆)amonio tal como tetra-n-butyl-amonio y tetra-n-hexil-amonio.

25 Preferiblemente la sal será una sal sódica o potásica y todavía mejor la sal sódica.

Esta invención también proporciona un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (II) por esterificación del correspondiente compuesto de fórmula (I) o de una sal del mismo.

30

1

Los métodos adecuados de formación de ésteres son los empleados convencionalmente para preparar ésteres de los compuestos que contienen un anillo de β-lactama y comprenden los siguientes:

5

(a) la reacción de una disal de un compuesto de fórmula (I) con un compuesto de fórmula (IV):



donde R es el definido en relación con la fórmula (II) y Q es un grupo fácilmente desplazable y

10

(b) la reacción de una monosal de un compuesto de fórmula (I) con un diazoalcano.

15

Las disales adecuadas de los compuestos de fórmula (I) que pueden reaccionar con los compuestos R-Q son las sales de metales alcalinos como las sales de sodio o potasio y otras sales convencionales como las sales de amonio cuaternario.

20

Los grupos Q adecuados son los átomos o grupos conocidos por ser desplazables por los aniones carboxilato e incluyen los átomos de cloro, bromo y yodo, los ésteres de ácido sulfónico como OSO₂CH₃ u OSO₂C₄H₄CH₃ y otros grupos convencionales desplazables por nucleófilos.

25

Un compuesto especialmente adecuado de fórmula (IV) es el bromuro de ftalidilo. También se prefieren otros derivados ftalidílicos.

30

Esta reacción de desplazamiento se lleva a cabo normalmente en un disolvente orgánico aprótico como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, triamida hexametilfosfórica, acetona, dioxano o acetonitrilo, opcionalmente en presencia de un éter en corona y disolventes similares y a una temperatura no extrema, por ejemplo entre -5° y 100°C. Hemos encontrado

1 que la reacción puede llevarse a cabo adecuadamente en dimetilformamida anhidra a la temperatura ambiente.

Los compuestos donde el grupo R contiene un centro quiral son generalmente formados inicialmente en forma R,S.
5 La separación en los isómeros R y S puede conseguirse por métodos convencionales como cromatografía, siembra y cristalización y similares.

10 La reacción de una monosal de un compuesto de fórmula (I) con un compuesto diazo constituye un método suave de preparar ésteres alquílicos, aralquílicos o alquílicos o aralquílicos sustituidos. La reacción de diazotación puede efectuarse en condiciones de reacción convencionales, por ejemplo a una temperatura no extrema y en un disolvente convencional. Estas reacciones se llevan a cabo normalmente entre -5° y
15 100°C y convenientemente a la temperatura ambiente. Los disolventes adecuados para esta reacción son los alcoholes inferiores como metanol y etanol y disolventes como tetrahydrofurano, dioxano y similares. Estos disolventes contienen normalmente una pequeña cantidad de agua que favorece la solubilidad de los compuestos de fórmula (I) en el disolvente.
20

El etanol acuoso ha resultado un disolvente especialmente útil para esta reacción.

25 Las monosales de amonio cuaternario de los monoésteres de los compuestos de fórmula (II) también pueden prepararse convenientemente por disolución de una sal soluble en agua de un compuesto de fórmula (II) en agua, seguida de mezcla de esta solución con una solución de un haluro de amonio cuaternario en un disolvente orgánico inerte, no miscible con agua. Después se separa y evapora el disolvente orgánico para dar
30 la sal de amonio cuaternario. Adecuadamente, el disolvente

1 orgánico es un hidrocarburo halogenado como dicloruro de metileno o cloroformo y la mezcla de las dos soluciones tiene lugar entre 1°C y 100°C, por ejemplo entre 1°C y 30°C. Las dos soluciones normalmente se mezclan sacudiendo o agitando.

5 Las sales de los compuestos de fórmula (II) pueden ser interconvertidas de forma convencional, por ejemplo utilizando resinas cambiadoras de ión. Las sales de iones metálicos útiles para este fin son las de litio, sodio y potasio.

10 Las sales de esta invención, por ejemplo de los compuestos de fórmula (III), pueden obtenerse en forma cristalina, por ejemplo por cristalización en disolventes orgánicos inertes como acetato de etilo, ciclohexano o sus mezclas.

15 En otro aspecto, esta invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal de un compuesto de fórmula (II) aquí definido junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 Estas composiciones pueden encontrarse en una forma adecuada para uso oral, tópico o parenteral. Por ejemplo, pueden utilizarse tabletas, cápsulas, jarabes, polvos reconstituibles y más adecuadamente formas estériles adecuadas para inyección o infusión. Estas composiciones pueden contener materiales convencionales farmacéuticamente aceptables, como diluyentes, ligantes, colorantes, aromatizantes, preservativos, desintegrantes y similares, de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional, de forma muy conocida por los expertos en la formulación de antibióticos como penicilinas y cefalosporinas. Las composiciones preferidas son adecuadas para inyección, por ejemplo como solución estéril en agua.

25
30 La sal del compuesto de fórmula (II) puede encontrarse en la composición de la invención como único agente terapéuti-

1 co o junto con un antibiótico de β -lactama. Los antibióticos
de β -lactama adecuados son los conocidos por su susceptibili-
dad a las β -lactamasas y también los que presentan cierta re-
sistencia intrínseca a las β -lactamasas. Estos antibióticos
5 de β -lactama son ampicilina, amoxicilina, bencilpenicilina,
fenoximetilpenicilina, propicilina, cefaloridina, cefoxitina,
cefalotina, cefalexina, carbenicilina, ticarcilina y ésteres
hidrolizables in vivo de estos compuestos tales como los és-
teres fenílicos, tolílicos o indanfílicos de carbenicilina o
10 ticarcilina o los ésteres acetoximetílicos, pivaloiloximetí-
licos o ftalidílicos de ampicilina, bencilpenicilina, amoxi-
cilina, cefaloridina, cefaloglicina y similares.

15 La relación de la sal del compuesto de fórmula (II) a
antibiótico de β -lactama está comprendida normalmente entre
20:1 y 1:20 y más habitualmente entre 10:1 y 1:10, por ejem-
plo entre 3:1 y 1:3.

20 La cantidad total de compuesto de esta invención pre-
sente en cualquier dosis unitaria estará comprendida normal-
mente entre 50 y 1500 mg y habitualmente entre 100 y 1000 mg.

25 Las dosis unitarias preferidas de acuerdo con esta in-
vención pueden ser administradas una o más veces al día, por
ejemplo 2 a 4 veces al día, en el tratamiento de enfermedades
del tracto urinario, tracto respiratorio, tejidos blandos y
similares. Así, las composiciones pueden utilizarse en el tra-
tamiento de enfermedades como bronquitis, gonorrea, otitis me-
dia, mastitis y similares.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención:

EJEMPLO 1

30 Se tratan 0,60 g (1,37 milimoles) de la sal disódica
de MM 13902 con 0,53 g (4,17 milimoles) de yoduro de metilo

1 en 10 ml de dimetilformamida a la temperatura ambiente, duran
te 2 horas. Se separa el disolvente a vacío y el producto se
cromatografía en gel de sílice utilizando mezclas de cloro-
formo-etanol como eluyente. Se obtiene la sal monosódica del
5 éster monometílico del MM 13902 en forma de sólido blanco
(0,36 g, 61 %).

λ_{\max} (H₂O): 323 y 228 nm.
 ν_{\max} (KBr): 1760, 1685, 1620 y 1220-1280 ancho cm⁻¹.
RMN (DMSO-d₆): 1,33 (3H, d, J = 6 Hz, CH₃.CH), 1,92
10 (3H, s, CH₃), 2,92 (1H, dd, J = 19, J' = 10 Hz, Ha del sis-
tema ABX), 3,5 (1H, m, Hb del sistema ABX), 3,75 (4H, s + m,
CH₃O₂C y CH.CH.CH), 4,20 (1H, m, Hx del sistema ABX), 4,38
(1H, dq, J = 10, J' = 6 Hz, CH₃CH.CH), 5,82 (1H, d, J = 14
Hz, CH:CHNH), 7,07 (1H, dd, J = 14, J' = 11 Hz, CH:CHNH) y
15 10,45 δ ancho (1H, d, J = 11 Hz, NH.CH:).

El compuesto también se prepara como sigue: Se agi-
tan a la temperatura ambiente 1,1 g (2,52 milimoles) de la
sal disódica de MM 13902 con 1,5 g (10,56 milimoles) de yodu-
ro de metilo en 20 ml de N,N-dimetilformamida, durante 2 ho-
20 ras. Se separa el disolvente a vacío y el residuo se cromato-
grafía sobre 30 g de gel de sílice, empleando un gradiente de
elución desde cloroformo hasta cloroformo/etanol 1:1. Las
fracciones que contienen el producto se combinan y se evapo-
ran a vacío. Se agrega acetato de etilo* al residuo y después
25 se separa a vacío para formar la sal monosódica del éster mo-
nometílico del MM 13902 en forma de sólido blanco (0,68 g,
63 %).

* En esta etapa pueden utilizarse otros disolventes que sepa-
ren azeotrópicamente el etanol (por ejemplo CH₃CN y tolueno).

1

EJEMPLO 2

Se tratan 0,50 g (1,15 milimoles) de la sal disódica del MM 13902 con 1,00 g (5,85 milimoles) de bromuro de bencilo en 10 ml de dimetilformamida a la temperatura ambiente, durante 2 horas. Mediante tratamiento y cromatografía como en el Ejemplo 1, se obtienen 0,29 g (50 %) de la sal monosódica del éster monobencílico del MM 13902.

5

λ_{\max} (H₂O): 325 y 226 nm.

ν_{\max} (KBr): 1765, 1685, 1620 y 1210-1280 ancho cm⁻¹.

10

EJEMPLO 3

Se tratan 0,970 g (2,22 milimoles) de la sal disódica del MM 13902 con 1,7 g (6,80 milimoles) de bromuro de p-bromobencilo en 17 ml de dimetilformamida a la temperatura ambiente, durante 2,5 horas. Mediante tratamiento y cromatografía como se ha descrito en el Ejemplo 1, se obtienen 0,73 g (56 %) de la sal monosódica del éster mono-p-bromobencílico del MM 13902 en forma de sólido blanco.

15

λ_{\max} (H₂O): 325 y 226 nm.

ν_{\max} (KBr): 1760, 1675, 1620 y 1210-1280 ancho cm⁻¹.

20

EJEMPLO 4

Se agitan a la temperatura ambiente 1,67 g (3,83 milimoles) de la sal disódica del MM 13902 con 2,48 g (11,6 milimoles) de bromuro de p-nitrobencilo en 30 ml de dimetilformamida. Tratando y cromatografiando al cabo de 2 horas como se ha descrito en el Ejemplo 1, se obtienen 1,27 g (60 %) de la sal monosódica del éster p-nitrobencílico del MM 13902 en forma de sólido amarillo pálido.

25

λ_{\max} (EtOH): 325, 266, 225 hombro y 220 nm.

ν_{\max} (KBr) : 1760, 1680, 1620, 1210.-1280 ancho cm⁻¹.

30

δ (DMSO-d₆) : 1,36 (3H, d, J = 6 Hz, CH₃CH), 1,92 (3H,

1 s, CH₃CO), 2,96 (1H, dd, J = 19 y 10 Hz, CH_A de ABX), 3,52
(1H, dd, J = 19 y 9 Hz, CH_B de ABX), 3,67 (1H, dd, J = 10,5
y 6 Hz, CH.CH.CH), 4,20 (1H, m, CH_X de ABX), 4,42 (1H, dq,
5 J = 10,5 y 6 Hz, CH.CH₃), 5,22 y 5,42 (cada 1H, d, J = 14
Hz, CH₂Ar), 5,80 (1H, d, J = 14 Hz, CH:CH.S), 7,04 (1H, dd,
J = 14 y 10,5 Hz, CH:CH.NH), 7,63 y 8,17 (cada 2H, d, J = 8
Hz, protones aromáticos) y 10,38 (1H, d, J = 10,5 Hz, NH).

Análisis para C₂₀H₂₀N₃S₂O₁₀Na.1/2H₂O:

10 Encontrado: C, 42,94; H, 3,77; N, 7,21; S, 11,54;
Na, 4,41 %.

Calculado : C, 43,01; H, 3,76; N, 7,54; S, 11,47;

Na, 4,12 %.

EJEMPLO 5

15 Se tratan 0,30 g (0,69 milimoles) de la sal disódica
del MM 13902 con 0,90 g (3,03 milimoles) de bromuro de p-yo-
dobencilo en 9 ml de dimetilformamida a la temperatura ambien-
te. Mediante tratamiento y cromatografía al cabo de 5 horas
como se ha descrito en el Ejemplo 1, se obtienen 0,15 g (34 %)
20 de la sal monosódica del éster mono-p-yodobencílico del MM
13902 en forma de sólido blanco.

λ_{\max} (H₂O): 325 y 232 nm.

ν_{\max} (KBr): 1765, 1675, 1620 y 1210-1280 ancho cm⁻¹.

EJEMPLO 6

25 Se tratan 0,18 g (0,41 milimoles) de la sal disódica
del MM 13902 con 0,55 g (1,85 milimoles) de bromuro de o-yo-
dobencilo en 5 ml de dimetilformamida a la temperatura ambien-
te, durante 6 horas. Mediante tratamiento y cromatografía co-
mo se ha descrito en el Ejemplo 1, se obtienen 0,07 g (26 %)
30 de la sal monosódica del éster mono-p-yodobencílico del MM
13902 en forma de sólido de color tostado.

1

ν_{\max} (KBr): 1760, 1680, 1620 y 1210-1280 ancho cm^{-1} .

EJEMPLO 7

5

Se agitan a la temperatura ambiente 0,25 g (0,57 milimoles) de la sal disódica del MM 13902 con 0,80 g (2,88 milimoles) de bromuro de p-bromofenacilo en 5 ml de dimetilformamida. Al cabo de hora y media, mediante tratamiento y cromatografía como se ha descrito en el Ejemplo 1, se obtienen 0,21 g (60 %) de la sal monosódica del éster mono-p-bromofenacílico del MM 13902 en forma de sólido de color crema.

10

λ_{\max} (EtOH): 327 y 257 nm.

ν_{\max} (KBr) : 1765, 1690, 1620 y 1210-1280 cm^{-1} .

Análisis para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{BrO}_9\text{S}_2\text{Na}\cdot\text{H}_2\text{O}$:

Encontrado: C, 39,90; H, 3,64; N, 4,09; S, 10,10;

Br, 12,55 %.

15

Calculado : C, 40,06; H, 3,50; N, 4,45; S, 10,17;

Br, 12,72 %.

EJEMPLO 8

20

Se tratan 0,30 g (0,69 milimoles) de la sal disódica del MM 13902 con 0,50 g (2,35 milimoles) de bromoftalida en 5 ml de dimetilformamida. Por tratamiento y cromatografía como se ha descrito en el Ejemplo 1 al cabo de hora y media, se obtienen 0,08 g (21 %) de la sal monosódica del éster de ftalida del MM 13902 en forma de sólido de color tostado.

25

λ_{\max} (H_2O): 333 y 233 nm.

ν_{\max} (KBr): 1775, 1680 ancho, 1620, 1210 y 1275 cm^{-1} .

EJEMPLO 9

30

Se tratan 0,30 g (0,69 milimoles) de la sal disódica del MM 13902 con 0,50 g (2,72 milimoles) de N-clorometilbenzoxazolona en 6 ml de dimetilformamida a la temperatura ambiente, durante 2 horas. Por tratamiento y cromatografía

1 como se ha descrito en el Ejemplo 1, se obtienen 0,155 g
(40 %) de la sal monosódica del éster N-benzoxazonilmetílico del MM 13902.

λ_{\max} (H₂O): 330, 267 y 225 nm.

5 ν_{\max} (KBr): 1775 ancho, 1690, 1620 y 1220-1280 ancho,
cm⁻¹.

EJEMPLO 10

10 Se tratan 0,3 g (0,68 milimoles) de la sal disódica del MM 17880 en 4 ml de N,N-dimetilformamida con 0,75 g (3 milimoles) de bromuro de p-bromobencilo y la mezcla se agita durante 2,5 horas. Se separa el disolvente en un evaporador rotatorio y el residuo se cromatografía en gel de sílice, eluyendo con mezclas de cloroformo/etanol (hasta 3:2). Por evaporación de las fracciones que contienen el éster (seguido de evaporación del residuo de tolueno) se obtienen 0,195 g
15 (48 %) de la sal monosódica del éster mono-p-bromobencílico del MM 17880.

ν_{\max} (KBr): 1765, 1690, 1635, 1220 cm⁻¹.

20 λ_{\max} (H₂O): 320 nm.

δ (DMSO-d₆): 1,37 (3H, d, J = 6 Hz, CH₃CH), 1,81 (3H, s, CH₃CO), 2,8-3,6 (6H, m, CH₂.C.SCH₂CH₂N), 3,69 (1H, dd, J = 11 y 6 Hz, CH.CH.CH), 4,05-4,6 (2H, m, CH.CH.CH), 5,08 y 5,26 (cada uno H, d, J = 14 Hz, CH₂Ar), 7,36 y 7,57 (cada 2H, d, J = 8,5 Hz, protones aromáticos) y 8,10 (1H, ancho, NH).

EJEMPLO 11

30 Se tratan 816 mg de la sal disódica de MM 4550 en 10 ml de N,N-dimetilformamida con 0,9 ml de yodometano. La mezcla se agita durante 2 horas. Después se separa el disolvente en un evaporador rotatorio y el residuo se cromatografía sobre 40 g de gel de sílice, eluyendo inicialmente con cloroformo

1 y después con cloroformo/etanol 3:2. Se aíslan 260 mg de la
sal monosódica del éster monometílico del MM 4550 en forma
sólida después de combinar y evaporar a vacío las fracciones
5 que contienen el éster, seguido de evaporación a vacío del
residuo de tolueno.

ν_{\max} (KBr): 1775, 1710, 1620, 1260 cm^{-1} .

λ_{\max} : 297 y 245 nm.

El espectro de RMN en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ presenta, entre otras,
señales a δ 1,36 (3H, d, $J = 6$ Hz), 2,0 (3H, s), 3,77 (3H, s),
10 6,22 (1H, d, $J = 15$ Hz), 7,38 (1H, dd, $J_1 = 15$ Hz, $J_2 = 10$ Hz).

EJEMPLO 12

Se tratan 500 mg de la sal disódica de MM 4550 en 5 ml
de dimetilformamida con 1,5 g de bromuro de p-bromobencilo y
la mezcla se agita durante 3 horas. Por tratamiento como en
15 el Ejemplo 11 se obtienen 350 mg de la sal monosódica del
éster mono-p-bromobencílico del MM 4550.

ν_{\max} (KBr): 1780, 1710, 1620, 1260-1220 cm^{-1} .

λ_{\max} (H_2O): 305, 244 (hombro), 228 nm.

El espectro de RMN en D_2O presenta, entre otras, seña-
20 les a δ 1,43 (3H, d, $J = 6$ Hz), 2,00 (3H, s), 6,23 (1H, d,
 $J = 15$ Hz), 6,96 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,14 (2H, d, $J = 8$ Hz),
7,32 (1H, d, $J = 15$ Hz).

EJEMPLO 13

Se tratan 800 mg de la sal disódica del MM 4550 en
25 8 ml de N,N-dimetilformamida con 1,0 ml de bromuro de benci-
lo. La mezcla se agita durante 3 horas y después se trata
como en el Ejemplo 11. Se obtienen 420 mg de la sal monosó-
dica del éster monobencílico del MM 4550 en forma sólida.

ν_{\max} (KBr): 1780, 1705, 1620, 1220-1260 cm^{-1} .

λ_{\max} (H_2O): 306, 246 nm.

30

1 $\delta[(CD_3)_2SO]$ entre otras: 1,36 (3H, d, J = 6 Hz, CH_3CH),
2,01 (3H, s, CH_3CO), 5,26 (2H, s ancho, OCH_2Ph), 6,24 (1H, d,
J = 14 Hz, $CH=CH$).

EJEMPLO 14

5 Se tratan 400 mg de la sal disódica del MM 4550 en
4 ml de N,N-dimetilformamida con 1,2 g de bromuro de p-nitro-
bencilo. La mezcla se agita durante 2,25 horas y después se
trata como en el Ejemplo 11 para dar 234 mg de la sal monosó-
dica del éster mono-p-nitrobencílico del MM 4550.

10 ν_{max} (KBr): 1780, 1710, 1620, 1260-1220 cm^{-1} .
 λ_{max} : 250, 296 (hombro) nm.

15 El espectro de RMN en D_2O presenta, entre otras, seña-
les a δ 1,53 (3H, d, J = 6 Hz), 2,1 (3H, s), 6,4 (1H, d, J =
15 Hz), 7,33 (1H, d, J = 15 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8 Hz), 8,03
(2H, d, J = 8 Hz).

EJEMPLO 15

20 Se agitan 670 mg de la sal disódica del MM 4550 y
1,58 g de bromuro de p-metoxibencilo en 10 ml de N,N-dimetil-
formamida durante 3 horas. Mediante tratamiento como en el
Ejemplo 11 se obtiene la sal monosódica del éster mono-p-me-
toxibencílico del MM 4550.

EJEMPLO 16

25 Se agitan 50 mg de la sal disódica del MM 4550 y 190
mg de bromuro de o-yodobencilo en 2 ml de N,N-dimetilformami-
da durante 6 horas. Se evapora el disolvente y el residuo se
tritura en tolueno. Después de centrifugar el residuo, se re-
cogen 92 mg de producto que se cromatografía en celulosa,
eluyendo con isopropanol/agua 9:1. Se combinan las fracciones
requeridas y se evaporan a vacío para dar la sal monosódica
30 del éster mono-o-yodobencílico del MM 4550.

1 ν_{\max} (CHCl_3): 1785, 1710, 1620, 1260-1220 cm^{-1} .

EJEMPLO 17

5 Se tratan 185 mg de la sal disódica del MM 4550 en 2 ml de N,N-dimetilformamida con 80 mg de bromuro de pivaloilo oximetilo en 1 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas 45 minutos y después en un frigorífico durante 2 días. Se evapora el disolvente y el residuo se introduce en una columna cromatográfica de gel de sílice, muy corta y se eluye con etanol/clorofor-
10 mo 3:2. Se obtiene del eluato la sal monosódica del éster mono-pivaloilo oximetílico del MM 4550 en forma sólida.

ν_{\max} (KBr): 1780, 1705, 1610, 1260 cm^{-1} .

El espectro UV presenta un máximo a 296 nm (en H_2O).

EJEMPLO 18

15 Se agitan 300 mg de la sal disódica de MM 4550 y 360 mg de N-clorometilbenzoxazolona en 5 ml de dimetilformamida durante 3 horas. Después se evapora el disolvente y la mezcla se trata como en el Ejemplo 11 para dar la sal monosódica del éster mono-N-benzoxazonilmetílico de MM 4550.

20 ν_{\max} (KBr): 1780, 1720-1710, 1620, 1260 cm^{-1} .

λ_{\max} (H_2O): 306, 247 y 226 nm.

25 δ (D_2O , patrón interno HOD a δ 4,6), entre otras: 1,40 (3H, d, $J = 6$ Hz, CH_3CH), 2,00 (3H, s, CH_3CO), 5,90 (2H, s ancho, OCH_2N), 6,25 (1H, d, $J = 14$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}$), 7,0-7,25 (4H, m, ArH), 7,36 (1H, d, $J = 14$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}$).

EJEMPLO 19

30 Se suspenden 60 mg de la sal disódica del MM 13902 en 5 ml de etanol y se agrega agua hasta que la disolución es completa. Se enfría la solución a 0° en un baño de hielo y se calienta con una solución enfriada (0°) de 90 mg de ácido

1 p-toluensulfónico en 6 ml de etanol. La solución resultante
se agita durante unos 5 segundos y se trata con un exceso de
diazometano etéreo. Al cabo de 20 minutos a la temperatura
ambiente, se separan los disolventes a vacío. El residuo se-
5 misólido se tritura en éter, se filtra y se lava con éter.

Por cromatografía del sólido en gel de sílice, eluyen-
do con butanol-etanol-agua (16:4:7), se obtiene la sal mono-
sódica del éster monometílico en forma de sólido amorfo.

EJEMPLO 20

10 Se disuelven en agua 500 mg de la sal disódica del MM
4550 y se pasa por una columna de resina cambiadora de ion
Dowex 50W-X8 que se ha convertido en su forma cálcica por tra-
tamiento con una suspensión acuosa de carbonato cálcico. Por
evaporación a vacío de las fracciones adecuadas se obtiene
15 la sal cálcica del MM 4550.

$v_{\max} \text{ (KBr): } 1755, 1690, 1620, 1260-1220 \text{ cm}^{-1}.$

La sal cálcica así obtenida se recoge en 9 ml de N,N-
dimetilformamida y se añaden 1,4 g de bromuro de p-bromoben-
cilo. La mezcla se agita durante 3 horas y después se evapo-
20 ra el disolvente. El residuo se cromatografía sobre gel de
sílice eluyendo con mezclas de cloroformo/etanol para dar
180 mg de la sal cálcica del éster mono-p-bromobencílico del
MM 4550.

$v_{\max} \text{ (CHCl}_3/\text{Me}_2\text{NCHO): } 1790, 1720, 1620, 1260 \text{ cm}^{-1}.$

25

EJEMPLO 21

Se sacuden 191 mg de la sal monosódica del éster mono-
p-bromobencílico del MM 13902 en 6 ml de agua con una solución
de 138 mg (0,95 equivalentes) de bromuro de tetrahexilamonio
en 10 ml de cloruro de metileno. Se separa la capa orgánica,
30 se filtra a través de algodón y se evapora para dar el produc

1 to en forma de espuma con rendimiento casi cuantitativo.

ν_{\max} (CH_2Cl_2): 3200-3400 (ancho), 1775 (C=O de β -lactama), 1695 (ancho, carbonilos de éster y amida), 1620 (cm^{-1} (C=C).

5 RMN (CDCl_3), entre otras: 6,20 (1H, d, J = 14 Hz, -S-CH=CH-NH), 7,55 (5H, m, -S-CH=CH-NH- y protones aromáticos), 10,06 δ (1H, d, J = 10 Hz, SCH=CHNH).

EJEMPLO 22

10 Se disuelven en agua 0,05 g del éster monometílico de la sal monosódica del MM 13902 y la solución se agita fuertemente con una solución de 0,04 g de hidrógeno-sulfato de tetrabutilamonio en 5 ml de CH_2Cl_2 . Al cabo de 5 minutos se separa la capa orgánica y se seca (MgSO_4). Por evaporación del disolvente se obtienen 0,61 g de la sal de tetrabutilamonio
15 cruda (II, R = $(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{N}$, R¹ = CH_3). Por cromatografía rápida sobre sílice (CHCl_3 -EtOH como eluyente) se obtiene una muestra pura del éster monometílico de la sal de mono-tetrabutilamonio del MM 13902 (0,04 g).

20 ν_{\max} (CHCl_3): 1775 (C=O de β -lactama), 1695 (C=O del éster insaturado y de la enamida), 1625 y 1200-1280 ancho cm^{-1} (sulfato).

EJEMPLO 23

25 Se tratan 0,05 g de la sal monosódica del éster mono-p-nitrobencílico del MM 13902 con hidrógeno-sulfato de tetrabutilamonio como se ha descrito en el Ejemplo 22. Se obtienen 0,05 g de la sal de mono-tetrabutilamonio del éster mono-p-nitrobencílico del MM 13902 en forma de goma.

30 ν_{\max} (CHCl_3): 1775 (C=O de β -lactama), 1690 (C=O del éster insaturado y de la enamida), 1625 y 1200-1280 ancho cm^{-1} (sulfato).

1

EJEMPLO 24

Se disuelven 0,22 g de la sal monosódica del éster mono-p-yodobencílico del MM 13902 en 2 ml de agua y la solución se trata con una solución acuosa de 0,100 g de cloruro de S-bencil-isotiouronio a 5°. Se forma inmediatamente un precipitado blanco. Se agrega cloroformo y el producto se extrae en la capa orgánica que se seca ($MgSO_4$) y se evapora para dar la sal de mono-S-bencilisotiouronio del éster mono-p-yodobencílico del MM 13902 (0,15 g).

5

10

ν_{max} ($CHCl_3$): 1780, 1690, 1670 y 1625 cm^{-1} .

EJEMPLO 25

Se tratan 0,055 g de la sal monosódica del éster mono-p-bromofenacílico del MM 13902 con 0,04 g de cloruro de S-bencil-isotiouronio en la forma descrita en el Ejemplo 24. Se obtienen 0,047 g de la sal de mono-S-bencilisotiouronio del éster mono-p-bromofenacílico del MM 13902 en forma de goma.

15

ν_{max} ($CHCl_3$): 1780, 1695, 1670 y 1625 cm^{-1} .

EJEMPLO 26

Se tratan 0,11 g de la sal monosódica del éster mono-p-nitrobencílico del MM 13902 (0,11 g) con 0,075 g de cloruro de S-bencilisotiouronio como se ha descrito en el Ejemplo 24. Se obtienen 0,080 g de la sal de S-bencilisotiouronio del éster p-nitrobencílico del MM 13902 en forma de goma.

20

ν_{max} ($CHCl_3$): 1775, 1690 ancho y 1620 cm^{-1} .

25

EJEMPLO 27

Se disuelve la sal monosódica del éster monobencílico del MM 4550 en agua y se agrega una solución clorofórmica que contiene Aliquat 336 (cloruro de metiltrioctilamonio de la General Mills Chemical Inc., Kanakee, Illinois, Estados Unidos); se sacude bien la mezcla, se separan las capas y la capa clo-

30

1 rofórmica se evapora para dar la sal de monometiltriocetil-
amonio del éster monobencílico del MM 4550.

$$v_{\max} (\text{CH}_2\text{Cl}_2): 1785, 1720, 1620, 1240-1220 \text{ cm}^{-1}.$$

EJEMPLO 28

5 Actividad antibacteriana y sinérgica de la sal monosódica
del éster mono-pivaloiloximetílico del MM 4550 (e1) y de la
sal monosódica del éster de monoftalida del MM 13902 (e2)

10 Los dos ésteres anteriores (e1) y (e2) se ensayan en
paralelo con el MM 13902 y el MM 4550 frente a cinco organis-
mos productores de β -lactamasa, tanto solos como en combina-
ción con ampicilina contra tres de estos organismos. Los re-
sultados se encuentran en las Tablas I y II.

TABLA I

15 Actividad antibacteriana de (e1) y (e2) expresada como con-
centración mínima de inhibición (CMI) en $\mu\text{g/ml}$

Compuesto	β -lactamasa				
	<u>Staphylo-</u> <u>ccus aureus</u>	<u>Klebsie-</u> <u>lla aéro-</u> <u>genes E70</u>	<u>Proteus mi-</u> <u>rabilis</u>	<u>E.coli</u>	<u>E.coli</u>
	Russell		C889	JT39	JT10
20 MM 4550 di- sódico	12,5	6,25	25	12,5	25
MM 13902 di- sódico	0,2	0,8	0,2	0,8	0,4
e1	125	125	125	8,0	250
e2	31	15,6	15,6	31	62

25

30

TABLA II

Actividad sinérgica de (e1) y (e2) con ampicilina y cefaloridina, expresada como concentración mínima de inhibición

(CMI) en µg/ml

Compuesto	Concentración de compuesto en µg/ml	Staphylococcus aureus Russell	Proteus mirabilis C889	Klebsiella aerogenes E70
Ampicilina	-	250	> 2000	1000
e1	1,0	250	> 500	> 500
	10	4	15,6	500
e2	1,0	4	15,6	> 500
	5	< 0,5	1,0	250

EJEMPLO 29

Actividad in vivo de la sal monosódica del éster de mono-ftalida del MM 13902 (e2) y del éster de monoftalida de la sal monosódica del MM 4550 (e3)

Los dos ésteres anteriores (e2) y (e3) se ensayan en paralelo con MM 13902 y MM 4550 por administración por inyección subcutánea en una solución acuosa de tampón de fosfato a pH 6,6. En este ensayo se aplican cuatro dosis al cabo de 1, 2, 3 y 4 horas después de la infección intraperitoneal con E.coli 8.

Los resultados son los siguientes:

Compuesto de ensayo	DC ₅₀
MM 4550 disódico (e3)	3,9 mg/kg x 4 22,0 mg/kg x 4
MM 13902 disódico (e2)	10,5 mg/kg x 4 4,4 mg/kg x 4

En un ensayo similar contra Staphylococcus aureus Smith, se obtuvieron los siguientes resultados:

1

<u>Compuesto de ensayo</u>	<u>DC₅₀</u>
MM 13902 disódico	23,5 mg/kg x 4
(e2)	7,8 mg/kg x 4

5

EJEMPLO 30

Se agitan durante 2 horas a la temperatura ambiente 1,05 g de sal disódica de MM 4550 en 625 mg de bromoftalida en 19 ml de N,N-dimetilformamida. Después se separa el disolvente en un evaporador rotatorio y el residuo se cromatografía en 50 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla 1:1 de cloroformo y etanol. Se combinan las fracciones que contienen el éster y se evaporan en un evaporador rotatorio, se agrega tolueno al residuo y se evapora en el evaporador para dar la sal monosódica del éster de monoftalida del MM 4550 en forma sólida.

10

15

λ_{\max} (H₂O): 306 y 230-235 nm.

ν_{\max} (KBr): 1785, 1720-1700 (ancho), 1620, 1260 y 980 cm⁻¹.

20

δ [(CD₃)₂SO] (entre otras): 1,33 (3H, d, J = 6 Hz), 1,98 (s) y 2,01 (s) (3H, COCH₃ de los dos epímeros), 6,20 (d, J = 14 Hz) y 6,26 (d, J = 14 Hz) (1H, S-CH=C de los dos epímeros).

25

EJEMPLO 31

Se agitan 200 mg de la sal disódica de MM 4550 y 2 ml de agua con 350 mg (2 equivalentes) de cloruro de cetilbencil-dimetilamonio en 2 ml de diclorometano. Se seca la capa de diclorometano (MgSO₄) y se evapora para dar 397 mg de la disal de amonio cuaternario de MM 4550 en forma de goma.

ν_{\max} (CH₂Cl₂): 1765, 1690, 1620 cm⁻¹.

30

Se enfrían a -30° 33 mg de cloroformiato de metilo en 5 ml de diclorometano y se agrega gota a gota la disal de

1 amonio cuaternario de MM 4550 en 8 ml de diclorometano. conte-
niendo una gota de dimetilbencilamina. La mezcla se agita en-
tre -30 y -10° durante 45 minutos después de completada la
5 adición, cuando el espectro infrarrojo indica que se ha for-
mado el anhídrido mixto, ν_{\max} (CH₂Cl₂): 1820, 1790, 1620 cm⁻¹.
Con la temperatura a -30°, se agrega 1 ml de etanol y des-
pués la mezcla se agita a -10° durante 15 minutos, a conti-
nuación a 0° durante unos 10 minutos, después a 10° durante
10 45 minutos y finalmente a la temperatura ambiente durante
una hora.

Luego se evapora la mezcla a vacío y el residuo se re-
coge en una mezcla de agua (pH 7,0) y etanol y se pasa por
una columna de resina cambiadora de ión (Na) Amberlite 120*.
Por evaporación del eluato y cromatografía del residuo sobre
15 10 g de gel de sílice, eluyendo con cloroformo/etanol 3:2,
se obtiene la sal monosódica del éster monoetílico del MM 4550.

δ (D₂O) (entre otras) (patrón interno HOD δ 4,6 ppm):
1,26 (3H, t, J = 8 Hz, CH₃CH₂), 1,44 (3H, d, J = 6 Hz, CH₃CH),
2,04 (3H, s, CH₃CO), 6,34 (1H, d, J = 14 Hz, CH=CH), 7,62
20 (1H, d, J = 14 Hz, CH=CH).

* Otro método para la conversión de la monosal de amonio cua-
ternario del monoéster en la sal monosódica del monoéster
consiste en agitar una solución en diclorometano del éster
con agua que contiene una sal sódica, tal como tetrafluobo-
25 rato sódico o yoduro sódico. Por separación de las capas
y evaporación de la capa acuosa se obtiene la sal monosódi-
ca del monoéster del MM 4550. Este método da buen resultado
siempre que el yoduro o tetrafluoborato de amonio cuaterna-
rio sea relativamente insoluble en agua.

30

EJEMPLO 32

Se tratan 30 mg de la sal monosódica del éster monometílico del MM 4550 en 2 ml de agua con 3 ml de cloroformo conteniendo 27 mg de cloruro de cetilbencildimetilamonio. Después de agitar, se separa la capa clorofórmica, se seca ($MgSO_4$) y se evapora a vacío para dar la sal de monocetilbencildimetilamonio del éster monometílico del MM 4550 (rendimiento: alrededor de 80 %).

ν_{max} ($CHCl_3$): 1785, 1705 (ancho), 1620 cm^{-1} .

EJEMPLO 33

Se tratan 105 mg de la sal disódica del MM 4550 en 2 ml de agua con 184 mg de cloruro de cetilbencildimetilamonio en 2 ml de diclorometano. Después de agitar, se separa la capa de diclorometano, se seca ($MgSO_4$) y se evapora a vacío para dar la sal de di(cetilbencildimetilamonio) del MM 4550.

ν_{max} : 1775, 1695, 1625 cm^{-1} .

La disal de amonio cuaternario de MM 4550 se redissuelve en 2 ml de diclorometano y se añaden 0,5 ml de yoduro de metilo. Después de agitar la mezcla durante unas 2 horas, se separan a vacío el disolvente y el exceso de yoduro de metilo. Por cromatografía del residuo sobre 10 g de gel de sílice, eluyendo con mezclas de cloroformo/etanol (elución con gradiente de $CHCl_3$ a $CHCl_3/EtOH$ 3:2), se obtiene la sal de monocetilbencildimetilamonio del éster monometílico del MM 4550 (rendimiento: aproximadamente 30 % a partir de MM 4550).

Alternativamente, la esterificación de la sal de di(cetilbencildimetilamonio) del MM 4550 puede realizarse en solución en 1,2-dimetoxietano seco; después de evaporar a volumen reducido, cristaliza el yoduro de cetilbencildimetilamonio quedando la sal de monocetilbencildimetilamonio del éster mo-

1 monometílico del MM 4550 en las aguas madres.

Puede confirmarse la estructura del éster por conver-
sión en la sal monosódica por dos métodos: a) se agrega un
equivalente de yoduro sódico a una solución concentrada de
5 la sal de monocetilbencildimetilamonio del éster monometíli-
co del MM 4550 en 1,2-dimetoxietano. Cristaliza el yoduro
de cetilbencildimetilamonio quedando la sal sódica en las
aguas madres. Después de purificación cromatográfica, se
obtiene la sal monosódica del éster monometílico del MM 4550,
10 idéntica a la descrita en el Ejemplo 11.

b) Se agita una solución de la sal de monocetilbencil-
dimetilamonio del éster monometílico del MM 4550 en dicloro-
metano con agua que contiene un equivalente de tetrafluobora-
to sódico, se separa y se evapora la capa acuosa y el residuo
15 se cromatografía en gel de sílice para dar la sal monosódica
del éster monometílico del MM 4550.

EJEMPLO 34

Se disuelven 100 mg de la sal monosódica del éster
20 mono-p-nitrobencílico del MM 4550 y 70 mg de cloruro de cetil-
bencildimetilamonio en 5 ml de agua y 5 ml de cloroformo. Des-
pués de agitar, se separan las capas y la capa clorofórmica
se seca ($MgSO_4$) y se evapora a vacío para dar la sal de mono-
cetilbencildimetilamonio del éster mono-p-nitrobencílico del
MM 4550 (rendimiento: aproximadamente 80 %).

25 ν_{max} ($CHCl_3$): 1785, 1710 (ancho), 1620 cm^{-1} .

EJEMPLO 35

Se agita una mezcla de 52 mg de la sal monosódica del
éster monometílico del MM 4550 y 44 mg de cloruro de benciltri-
30 fenilfosfonio en 5 ml de agua y 5 ml de diclorometano. Después
de separarla, se seca ($MgSO_4$) la capa de diclorometano y se

1 evapora a vacío para dar la sal de mono-benciltrifenilfosfo-
nio del éster monometílico del MM 4550 en forma de espuma se-
misólida (76 mg).

ν_{\max} (CH_2Cl_2): 1790, 1710 (ancho), 1610 cm^{-1} .

5

EJEMPLO 36

Se tratan 492 mg de la sal disódica del MM 17880 en
5 ml de dimetilformamida con 1,0 g de bromuro de p-nitroben-
cilo y la mezcla se agita durante hora y media, Trabajando
como en el Ejemplo 1, se obtiene la sal monosódica del éster
10 mono-p-nitrobencílico del MM 17880 (200 mg).

EJEMPLO 37

Se tratan 0,2 g (0,46 milimoles) de la sal disódica
del MM 13902 con 0,25 g (1,47 milimoles) de tosilato de meti-
lo en 5 ml de dimetilformamida a la temperatura ambiente, du-
15 rante 3 horas. Por tratamiento y cromatografía como se ha
descrito en el Ejemplo 1, se obtiene la sal monosódica del
éster monometílico del MM 13902 en forma de sólido blanco
(0,06 g, 30 %).

EJEMPLO 38

20

A una suspensión de 0,3 g (0,69 milimoles) de la sal
disódica del MM 13902 en 10 ml de acetonitrilo se añaden 3
gotas del 15-corona-5 y 0,35 g (2,05 milimoles) de bromuro
de bencilo. Después de agitar a la temperatura ambiente duran-
te 3 horas, la mezcla se trata como en el Ejemplo 1. Se obtie-
25 ne la sal monosódica del éster monobencílico del MM 13902 en
forma de sólido blanquecino (0,145 g, 42 %).

EJEMPLO 39

30

Se trata 1 g de una muestra de sal disódica cruda
(pureza alrededor del 60 %) del MM 17880 con 1 ml de yoduro
de metilo y 15 ml de dimetilformamida. Al cabo de 2 horas se

1 separa el disolvente a vacío y el residuo se cromatografía
sobre 30 g de gel de sílice utilizando un gradiente de elu-
ción desde cloroformo hasta cloroformo/etanol 2:3. Se combi-
nan las fracciones que contienen el producto y se evaporan a
5 vacío. Se agrega acetato de etilo al residuo y después se se-
para a vacío para dar la sal monosódica del éster monometíli-
co del MM 17880 en forma de sólido amarillo pálido (0,25 g).

λ_{\max} (H₂O): 314 nm.

10 ν_{\max} (KBr): 1765, 1700, 1660 ancho y 1220-1270 ancho
cm⁻¹.

δ (DMSO-d₆): 1,35 (3H, d, J = 6 Hz, CH₃CH), 1,80 (3H,
s, CH₃CO), 2,8-3,8 (7H, m, CH.CH.CH.CH₂.C.SCH₂CH₂N), 3,65
(3H, s, CO₂CH₃), 3,95-4,6 (2H, m, CH.CH.CH) y 8,0 (1H, NH
ancho).

EJEMPLO 40

15 Se disuelven 0,05 g (0,086 milimoles) de la sal mono-
sódica del éster mono-p-bromobencílico del MM 13902 en 5 ml
de agua y la solución se agita con 0,032 g (0,08 milimoles)
de cloruro de cetilbencildimetilamonio en 5 ml de diclorome-
tano. Se separa la capa orgánica, se seca (MgSO₄) y se eva-
20 pora a vacío para dar la sal de mono-cetilbencildimetilamonio
del éster mono-p-bromobencílico del MM 13902 en forma de es-
puma (0,074 g, 93 %).

ν_{\max} (CH₂Cl₂): 1780, 1700, 1685 (hombro) y 1625 cm⁻¹.

EJEMPLO 41

25 Una solución de 0,10 g (0,23 milimoles) de la sal mo-
nosódica del éster monometílico del MM 13902 en 5 ml de agua
se trata con una solución de 0,09 g (0,23 milimoles) de clo-
ruro de cetilbencildimetilamonio en 5 ml de CH₂Cl₂ como se
ha descrito en el Ejemplo 40. Se obtienen 0,156 g (87 %) de
30 la sal de mono-cetilbencildimetilamonio del éster monometíli-

1 co del MM 13902 en forma de goma.

v_{\max} (CHCl_3): 1780, 1695 y 1630 cm^{-1} .

EJEMPLO 42

5 Se tratan 1,0 g (2,29 milimoles) de la sal disódica del MM 13902 con 0,60 g (2,82 milimoles) de bromoftalida en 15 ml de dimetilformamida a la temperatura ambiente. Al cabo de hora y media se separa la dimetilformamida a vacío y el residuo se cromatografía sobre 30 g de gel de sílice empleando un gradiente de elución (CHCl_3 a $\text{CHCl}_3:\text{EtOH}$ 1:1).

10 Las primeras fracciones que contienen el éster de monoftalida del MM 13902 (por cromatografía en capa fina) depositan lentamente unos cristales blancos. Estos se obtienen por filtración (0,03 g). Se combinan las aguas madres y las fracciones restantes y se evaporan a vacío. Se agrega acetato de etilo y los disolventes se separan de nuevo a vacío para dar la sal monosódica del éster de monoftalida del MM 15 13902 en forma de sólido amorfo de color crema (0,62 g, 50 %).

λ_{\max} (H_2O): 333 y 233 nm.

v_{\max} (KBr): 1775, 1680 ancho, 1620, 1210 y 1275 cm^{-1} .

20 Los cristales blancos también están constituidos por el éster de monoftalida del MM 13902 requerido.

25 δ (DMSO- d_6): 1,32 (3H, d, J = 6 Hz, CH_3CH), 1,92 (3H, s, CH_3CO), 2,98 (1H, dd, J = 20 y 10 Hz, H_A de ABX), 3,45-3,75 (2H, m, H_B de ABX y CHCHCH), 4,05-4,55 (2H, m, CHCHCH), 5,80 (1H, d, J = 14 Hz, $\text{CH}=\text{CH.S}$), 7,05 (1H, dd, J = 14 y 11 Hz, $\text{NH.CH}=\text{CH}$), 7,49 (1H, s, CO_2CHO), 7,55-8,0 (4H, m, protones aromáticos).

EJEMPLO 43

30 Utilizando el método de determinación de la I_{50} de la patente belga n° 827.926, se ha hallado que las sales sódicas de los ésteres de esta invención presentan los siguientes I_{50} :

ESTERES DEL MM 13902

Ester	Enterobacter cloacae P 99	Ps. aeruginosa A	Proteus mirabilis C889	Klebsiella aerogenes E70	E. coli JT4	Ps. aeruginosa Dalgleish	Staph. aureus Russell
Bencílico	0,022	> 2,5	0,009	4,0	>0,5	0,312	0,563
Benzoxazoloniimetílico	0,04	1,8	<0,008	1,0	0,03	<0,008	0,24
p-NO ₂ -bencílico	0,016	19,2	0,022	0,09	1,9	0,198	2,2
Metílico	0,002	0,16	0,006	>40	>40	0,37	23
p-Br-bencílico	0,014	31	0,012	0,4	0,4	0,049	0,2
p-I-bencílico	0,003*	0,8	0,01	0,8	0,4	0,06	0,22
o-I-bencílico	0,0002*	0,06	0,002	0,025	0,03	0,06	0,2
p-Br-fenacílico	0,008*	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	1,6
Ftalidílico	<0,004	0,015	0,06	0,235	0,5	0,18	0,68

* Obtenido utilizando β -lactamasa de *Citrobacter freundii* Mantio que o bien es el mismo enzima que el precedente del *Enterobacter cloacae* o es un enzima de la clase IA muy similar.

ESTERES DEL MM 17880

Ester	Enterobacter cloacae P 99	Ps. aeruginosa A	Proteus mirabilis C889	Klebsiella aerogenes F70	E. coli JT4	Ps. aeruginosa Dalgleish	Staph. aureus Russell
Metílico	0,116	0,6	0,004	-	19,5	2,32	-
p-Br-bromobencílico	0,022	>40	0,007	0,6	0,4	0,057	1,4

ESTERES DEL MM 4550

Ester	Enterobacter cloacae P 99	Ps. aeruginosa A	Proteus mirabilis C889	Klebsiella aerogenes E70	E. coli JT4	Ps. aeruginosa Dalgleish	Staph. aureus Russell
Benzoxazoloniimetílico	<0,008	1,84	0,02	>4	0	<0,008	0,82
Pivaloiloximetílico	0,015	>4	0,4	>1	>1	0,85	-
Metílico	>40	>>40	0,01	1,2	0,35	0,14	23,0
Bencílico	>40	>>40	0,002	1,9	0,38	0,14	2,8

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

1

ESTERES

<u>Ester</u>	<u>Enterobacter cloacae P 99</u>	<u>Ps. aerugino sa A</u>
Bencílico	0,022	> 2,5
5 Benzoxazonilmetílico	0,04	1,8
p-NO ₂ -bencílico	0,016	19,2
Metílico	0,002	0,16
p-Br-bencílico	0,014	31
p-I-bencílico	0,003*	0,8
10 o-I-bencílico	0,0002*	0,06
p-Br-fenacílico	0,008*	0,02
Ftalidílico	<0,004	0,015

* Obtenido utilizando β -lactamasa de Citrobacter freundii del Enterobacter cloacae o es un enzima de la clase

15

ESTERES

<u>Ester</u>	<u>Enterobacter cloacae P 99</u>	<u>Ps. aeruginosa A</u>
Metílico	0,116	0,6
p-Br-bromobencílico	0,022	> 40

20

ESTERES

<u>Ester</u>	<u>Enterobacter cloacae P 99</u>	<u>Ps. aeruginosa A</u>
Benzoxazonilmetílico	<0,008	1,84
Pivaloiloximetílico	0,015	> 4
25 Metílico	> 40	>> 40
Bencílico	> 40	>> 40

En resumen, la Patente de Invención que se

30

ESTERES DEL MM 13902

<u>Enterobacter cloacae P 99</u>	<u>Ps. aeruginosa A</u>	<u>Proteus mirabilis C889</u>	<u>Klebsiella aerogenes E70</u>	<u>E. coli JT4</u>	<u>Ps. aeruginosa Dalgleish</u>	<u>Staph. aureus Russell</u>
0,022	> 2,5	0,009	4,0	>0,5	0,312	0,563
0,04	1,8	<0,008	1,0	0,03	<0,008	0,24
0,016	19,2	0,022	0,09	1,9	0,198	2,2
0,002	0,16	0,006	>40	>40	0,37	23
0,014	31	0,012	0,4	0,4	0,049	0,2
0,003*	0,8	0,01	0,8	0,4	0,06	0,22
0,0002*	0,06	0,002	0,025	0,03	0,06	0,2
0,008*	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	1,6
<0,004	0,015	0,06	0,235	0,5	0,18	0,68

Samasa de Citrobacter freundii Mantio que o bien es el mismo enzima que el precedente o es un enzima de la clase IA muy similar.

ESTERES DEL MM 17880

<u>Enterobacter cloacae P 99</u>	<u>Ps. aeruginosa A</u>	<u>Proteus mirabilis C889</u>	<u>Klebsiella aerogenes E70</u>	<u>E. coli JT4</u>	<u>Ps. aeruginosa Dalgleish</u>	<u>Staph. aureus Russell</u>
0,116	0,6	0,004	-	19,5	2,32	-
0,022	>40	0,007	0,6	0,4	0,057	1,4

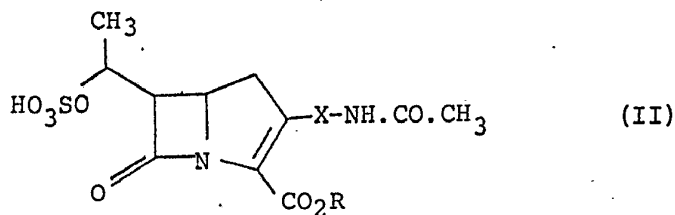
ESTERES DEL MM 4550

<u>Enterobacter cloacae P 99</u>	<u>Ps. aeruginosa A</u>	<u>Proteus mirabilis C889</u>	<u>Klebsiella aerogenes E70</u>	<u>E. coli JT4</u>	<u>Ps. aeruginosa Dalgleish</u>	<u>Staph. aureus Russell</u>
<0,008	1,84	0,02	>4	0	<0,008	0,82
0,015	> 4	0,4	>1	>1	0,85	-
>40	>>40	0,01	1,2	0,35	0,14	23,0
>40	>>40	0,002	1,9	0,38	0,14	2,8

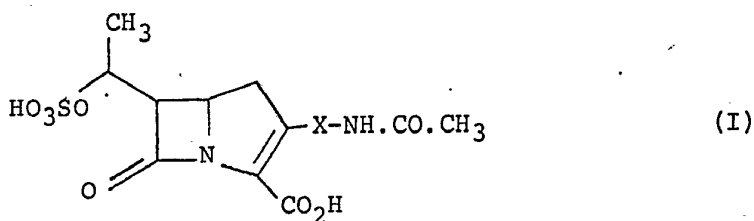
atente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de la sales de los compuestos de fórmula (II):



donde R es un grupo orgánico de hasta 16 átomos de carbono
10 y X es un grupo trans-SO-CH=CH, trans-S-CH=CH o S-CH₂CH₂;
cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar una sal del
correspondiente compuesto de fórmula (I):

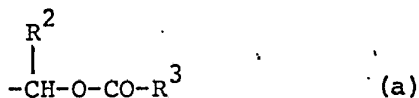


con un agente esterificante de fórmula (IV) o un diazoalcano
de fórmula (V):

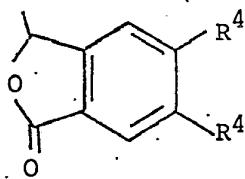


donde R es el definido en relación con la fórmula (II) y Q
es un grupo fácilmente desplazable.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
25 R es un grupo de subfórmulas (a)-(c):

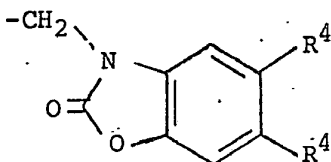


1



(b)

5



(c)

10

donde R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; R^3 es un grupo alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , fenilo o bencilo y R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metoxi.

15

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R es un grupo ftalidilo.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, donde X es un grupo trans-SO-CH=CH.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 3, donde X es un grupo trans-S-CH=CH.

20

6. Un procedimiento según la Reivindicación 3, donde X es un grupo SCH_2CH_2 .

7. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, donde Q es un átomo de bromo.

25

8. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, realizado sobre una monosal del compuesto de fórmula (I).

9. Un procedimiento según la Reivindicación 8, donde la sal es la sal sódica.

30

10. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN

1 PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES DE COMPUESTOS.

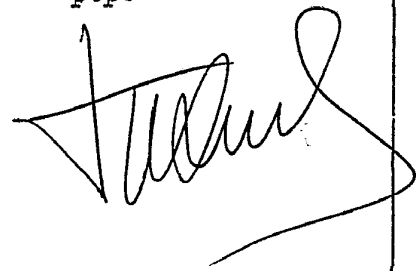
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de treinta y tres páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 17 agosto 1.977

BERNARDO UNGRIA

p.p.



10

15

20

25

30

