

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

19 ES	21	NUMERO	469.425	20 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION	3.5.78	

ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

A1 469.425

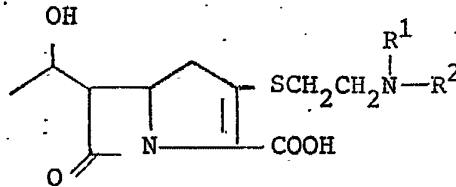
C 07 D 487/04

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
793,974	5.5.77	ESTADOS UNIDOS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE TIENAMIGINA"		
71 SOLICITANTE (ES)		
MERCK & CO., INC.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
126 East Lincoln Avenue - Rahway, New Jersey - ESTADOS UNIDOS		
72 INVENTOR (ES)		
Burton G. Christensen y William J. Ieanza		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOLBURU		

POOR
QUALITY

RESUMEN DE LA INVENCION

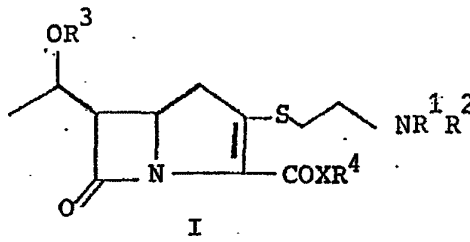
Se describen derivados N-alquílicos y N-acílicos del antibiótico tienamicina de la siguiente fórmula estructural:



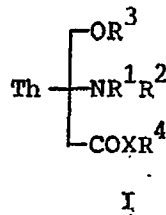
donde R^1 es, entre otros, alquilo, alquenoilo, arilo o aralquilo y R^2 es acilo. Estos compuestos, incluidos sus O-derivados y derivados carboxílicos, son útiles como antibióticos. También se describen procedimientos para la preparación de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que los contienen y métodos de tratamiento que consisten en administrar dichos compuestos y composiciones cuando está indicado un efecto antibiótico.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a nuevos N-alquil-N-acil-derivados (I) del antibiótico tienamicina (estructura II). Estos compuestos, incluidos sus O-derivados y derivados carboxílicos y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles como antibióticos. Esta invención también se refiere a procedimientos para la preparación de dichos compuestos, composiciones farmacéuticas que los contienen y métodos de tratamiento que consisten en administrar estos compuestos y composiciones cuando está indicado un efecto antibiótico. Los compuestos de esta invención pueden ser representados genéricamente por la siguiente fórmula estructural (I):



o, más convenientemente, por el símbolo:



donde:

Th simboliza el núcleo bicíclico de la tienamicina y los grupos OH, amino y carboxilo de la tienamicina están ilustrados;

R² es acilo (el término "acilo" incluye por definición los alcanóilos, incluidos sus derivados y análogos como los tioanálogos donde el oxígeno carbonílico ha sido sustituido por azufre, así como los análogos acílicos del azufre y del fósforo tales como radicales sulfonil, sulfinil y sulfenil sustituidos y radicales P(III y V) sustituidos tales como los radicales fosforoso, fosfórico, fosfonoso y fosfónico sustituidos, respectivamente; estos radicales acilo de la invención son definidos con más detalle más adelante);

X es oxígeno, azufre o NR¹ (R¹ es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

R⁴ está seleccionado representativamente, entre otros, en el grupo formado por hidrógeno, grupos de bloqueo convencionales como trialkilsililo, acilo y radicales

1

R^4 que forman sales, ésteres y amidas farmacéutica-
mente aceptables ($-\text{COXR}^4$) conocidos en el campo de
los antibióticos de β -lactama bicíclicos (la defini-
ción de R^4 se da con más detalle más adelante);

5

R^3 es hidrógeno o bien R^3 es 1) acilo (genéricamente el
grupo OR^3 es clasificable como un éster) o 2) R^3 es-
tá seleccionado entre alquilo, arilo, aralquilo y
similares (de manera que el grupo OR^3 es genéricamente
clasificable como un éter); el término "acilo" inclu-

10

ye por definición los alcanoflos incluidos sus deriva-
dos y análogos, tales como los tioanálogos donde el
oxígeno carbonílico ha sido sustituido por azufre,
así como los análogos acílicos del azufre y del fós-
foro como los radicales sulfonil, sulfinil y sulfenil

15

sustituídos y los radicales P(III y V) sustituídos
como los radicales fosforoso, fosfórico, fosfonoso y
fosfónico sustituídos, respectivamente; estos radica-
les acilo de la invención son definidos con más de-
talle más adelante así como los radicales 2) anterio-
res que constituyen las realizaciones éter de esta
invención y

20

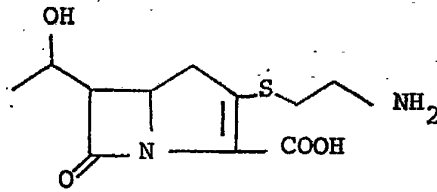
R^1 es, entre otros, alquilo, alquenilo, arilo o aralqui-
lo; por ejemplo, R^1 puede estar seleccionado entre
el grupo formado por los siguientes radicales sustitui-
dos y no sustituidos: alquilo inferior de 1 a 10 áto-
mos de carbono, alquenilo de 2 a 10 átomos de carbo-
no, alquinilo de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalqui-
lo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo y cicloalqui-
alquilo sustituidos en el anillo y no sustituidos,
conteniendo de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo y

25

30

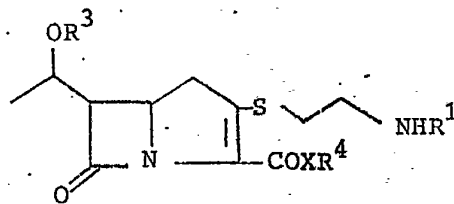
1 1 a 6 átomos de carbono en la cadena alquílica; ari-
lo de 6 a 10 átomos de carbono; aralquilo de 6 a 10
5 átomos de carbono en el anillo y 1 a 6 átomos de car-
bono en la cadena alquílica; heteroarilo y heteroaral-
quilo monocíclico y bicíclico de 4 a 10 átomos en el
anillo de los que uno o más está seleccionado entre
oxígeno, nitrógeno y azufre y 1 a 6 átomos de carbo-
no en la cadena alquílica; y donde el sustituyente
(o sustituyentes) del anillo o de la cadena en los
10 radicales antes mencionados está seleccionado entre
halógeno, como cloro, bromo, yodo y flúor, azido,
ciano, amino, mono-, di- y tri-alquilamino, donde el
alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi-
lo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio-
15 alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, carboxilo, oxo,
alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono en el ra-
dical alcoxi, aciloxi de 2 a 10 átomos de carbono,
carbamoilo, monoalquilcarbamoilo y dialquilcarbamoilo
donde los grupos alquilo contienen de 1 a 4 átomos
20 de carbono, cianotio (-SCN) y nitro; R¹ está defini-
do con más detalle más adelante.

25 La tienamicina, un material de partida conveniente pa-
ra la preparación de los compuestos de esta invención, está
descrito y reivindicado en la patente estadounidense número
3.950.357, concedida el 13 de Abril de 1976. Esta patente
se incorpora aquí por referencia por su descripción relati-
va a la preparación y aislamiento de la tienamicina. Se sabe
que la tienamicina tiene la siguiente estructura (II):



II

El material de partida II (incluidos todos los isómeros y mezclas de isómeros del mismo) también puede obtenerse por síntesis total que está descrita y reivindicada en la solicitud de patente estadounidense copendiente, comúnmente concedida, número de serie _____, 28 de Abril de 1977, de Christensen, Johnston y Schmitt (Merck & Co., Inc. Attorney Docket n° 16029). Esta solicitud se incorpora aquí por referencia ya que contiene todos los isómeros existentes, puros y en forma de mezclas, del compuesto II que son materiales de partida adecuados para la preparación de los compuestos de esta invención. Otro material de partida conveniente para la preparación de los compuestos de esta invención es la tienamicina N-alkilada y sus O-derivados y derivados carboxílicos (III):



III

donde R³, X, R⁴ y R¹ son los definidos anteriormente. Las tienamicinas N-alkiladas (III) han sido descritas y reivindicadas en la solicitud de patente estadounidense copendiente número 733.611, presentada el 18 de Octubre de 1976. Esta aplicación se incorpora aquí por referencia por su descripción relativa a la preparación de las N-alkiltienami-

1 cinas definidas por la fórmula III anterior.

5 Existe una continua necesidad de nuevos antibióticos porque desgraciadamente ningún antibiótico dado presenta una eficacia estática debido a que la aplicación continua a gran escala de cualquier antibiótico da lugar selectivamente a cepas resistentes de agentes patógenos. Además, los antibióticos conocidos presentan el inconveniente de ser solo eficaces contra ciertos tipos de microorganismos. Por consiguiente, continúa la búsqueda de nuevos antibióticos.

10 Inesperadamente se ha encontrado que los compuestos de esta invención son antibióticos de amplio espectro, útiles en terapia animal y humana y en sistemas inanimados.

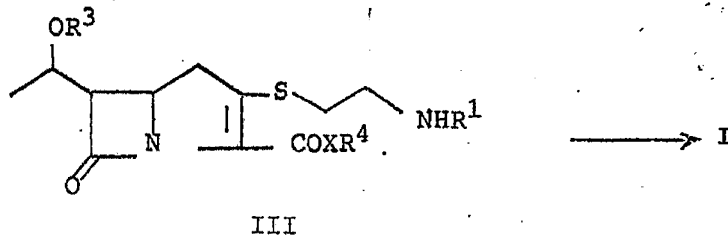
15 Así, un objeto de esta invención es proporcionar una nueva clase de antibióticos que posee la estructura nuclear básica del antibiótico tienamicina pero que se caracterizan como N-alkil-N-acil-derivados de esta última. Estos antibióticos son activos contra una amplia gama de agentes patógenos que representativamente incluyen las bacterias Gram-positivas como S. aureus, Strep. pyogenes y B. subtilis y bacterias Gram-negativas como E. coli, Proteus morganii, Serratia y Klebsiella. Otros objetos de esta invención consisten en proporcionar procedimientos químicos para la preparación de estos antibióticos y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables; composiciones farmacéuticas que contienen dichos antibióticos y métodos de tratamiento que consisten en administrar estos antibióticos y composiciones cuando está indicado un efecto antibiótico.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

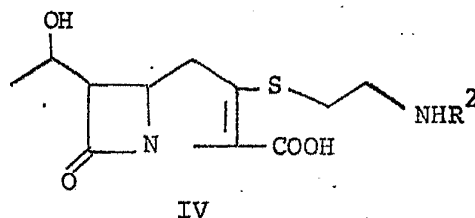
30 En cuanto a la descripción genérica de esta invención (estructura I, supra) las realizaciones más preferidas son

1 aquéllas donde R^1 está seleccionado entre alquilo y alqueni-
lo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, como metilo, etilo,
propilo, alilo y similares; bencilo y bencilo sustituido
5 en el núcleo como p-t-butilbencilo y similares; heteroaral-
quilos como 4-piridilmetilo, 2-furilmetilo, 2-tienilmetilo
y similares; y R^3 , R^2 , X y R^4 son los definidos anteriormen-
te e ilustrados más adelante. Son compuestos especialmente
preferidos de esta invención aquéllos donde R^1 y R^2 son
10 los definidos en este párrafo; X es oxígeno, R^3 es hidróge-
no y R^4 es hidrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de esta invención se preparan convenientemente por N-acilación de una tienamicina N-alquilada:



20 Los procedimientos de N-acilación apropiados (III \rightarrow I) están totalmente descritos en la solicitud de patente estadounidense copendiente, comúnmente asignada, número de serie 733.653, presentada el 18 de Octubre de 1976, cuya solicitud describe y reivindica las N-aciltienamicinas (IV) y los métodos para su preparación a partir de tienamicina (II)



30 donde R^2 es acilo. Como los procedimientos de N-acilación

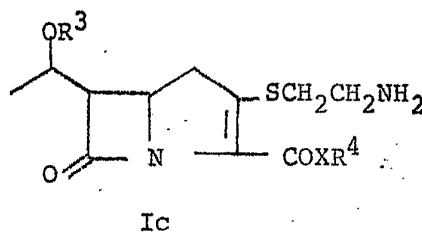
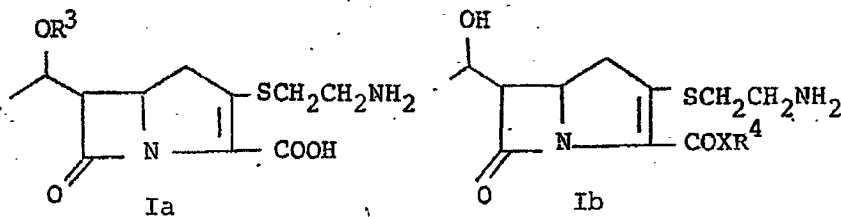
1 de las solicitudes citadas son estrictamente análogos a la
acilación antes definida (III→I), esta solicitud copendien
te se incorpora aquí por referencia por su descripción per-
tinentemente.

5 El material de partida III está totalmente descrito y
reivindicado en la solicitud de patente estadounidense co-
pendiente, comúnmente asignada, número de serie 733.611,
presentada el 18 de Octubre de 1976. Por lo tanto, esta so-
licitud copendiente es incorporada aquí por referencia de-
10 bido a su descripción relativa a la preparación de los de-
rivados de N-monoalquil-tienamicina (III).

15 Estos derivados de N-monoalquil-tienamicina se prepa-
ran por reacción de tienamicina o de un derivado adecuado
de la misma o de una tienamicina adecuadamente protegida,
con un agente N-alquilante. No existe ningún factor críti-
co indebido en el procedimiento y puede emplearse uno cual-
quiera de los diversos procedimientos de N-alquilación
conocidos. La identidad del agente N-alquilante es cuestión
de elección dentro de los límites establecidos por la defi-
nición de R¹. La N-alquilación puede realizarse en cualquie-
ra de diversos sistemas disolventes que son inertes o esen-
20 cialmente inertes a la reacción. Los disolventes adecuados
son disolventes polares como agua, alcoholes inferiores co-
mo etanol, dioxano, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo,
25 hexametilfosforamida (HMPA), dimetilformamida (DMF) y simi-
lares y mezclas (especialmente mezclas acuosas) de los ante-
riores; y disolventes no polares como benceno y halohidro-
carburos como cloruro de metileno, cloroformo y similares.
Típicamente la reacción se lleva a cabo a temperaturas de
30 -40 a +50°C, durante 15 minutos a 5 horas. Habitualmente,

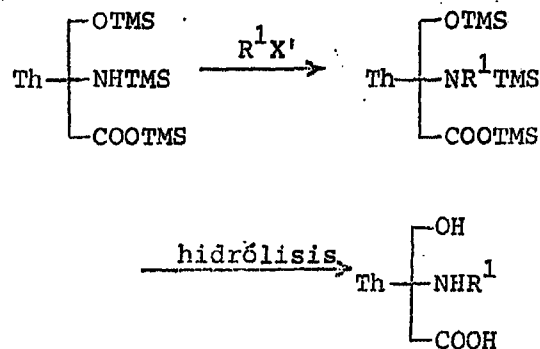
1 la reacción se efectúa en presencia de un aceptor de ácido
como óxido de propileno, óxido magnésico, carbonato potásico
y similares. Los agentes N-alquilantes preferidos son los
5 haluros activos, ésteres sulfúricos y reactivos de adición
de Michael. Los siguientes reactivos son representativos de
dichos agentes alquilantes: yoduro de metilo, bromuro de
alilo, bromoacetona, bromuro de fenacilo, bromuro de benci-
lo, cloroacetato de etilo, bromuro de propargilo, éter 2-bro-
moetilético, sulfato de dimetilo, fluorsulfonato de etilo,
10 fluorsulfonato de metilo, tiocianato de clorometilo, sulfuro
de cloroetilmetilo, bromometilciclopropano, 2,4-dinitrofluor
benceno, 2-clorometilpiridina, acrilonitrilo, metacrilato de
metilo, nitroetileno y similares.

15 El material de partida III puede prepararse por diversos
métodos. Un material de partida conveniente es la tri-trime-
tilsilil-tienamicina [Th(TMS)₃] (véase más adelante). Cuando
se desea que R³, R⁴ o R³ y R⁴ sean distintos de hidrógeno,
pueden emplearse materiales de partida adecuadamente deriva-
20 tizados como Ia, Ib y Ic:



1 donde R³, X y R⁴ son los definidos anteriormente e ilustra-
dos más adelante. Los materiales de partida Ia, Ib y Ic,
que también son útiles como antibióticos, están descritos
5 y reivindicados en las solicitudes de patentes estadouni-
denses copendientes, presentadas simultáneamente, números
de serie 733.655, 733.651 y 733.652, respectivamente, to-
das ellas presentadas el 18 de Octubre de 1976. Estas so-
licitudes se incorporan aquí por referencia ya que descri-
ben los materiales de partida útiles para la preparación
10 de III, y además, procedimientos análogos para la conversión
de las tienamicinas N-alquiladas y N-aciladas de esta in-
vención en las formas derivatizadas en los grupos carboxilo,
O- y carboxilo y O, que también están abarcadas por esta
invención y son útiles como antibióticos.

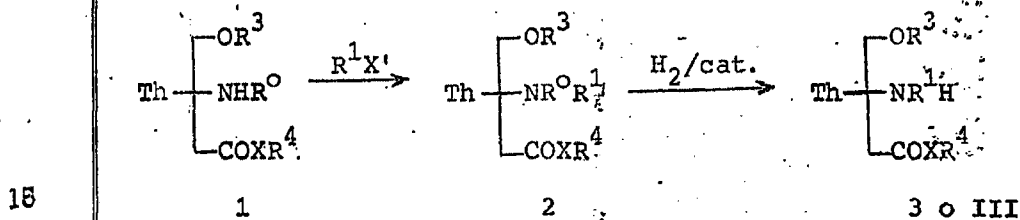
15 Como se ha indicado antes, la N-alquilación se realiza
en cualquiera de los disolventes citados en presencia del
agente N-alquilante elegido, como R¹X', donde X' es un
grupo saliente como halógeno o un éster sulfúrico. Cuando
se utiliza por ejemplo la Th(TMS)₃ antes mencionada, enton-
ces se obtiene el producto deseado por hidrólisis acuosa
20 después de la N-alquilación. El siguiente esquema de reac-
ción resume el proceso:



30 donde TMS es trimetilsililo y R¹ y X' son los definidos

1 anteriormente.

5 Un segundo esquema para la preparación de monoalquil-
 tienamicinas (III) implica la N-alkilación de una tienami-
 cina N-sustituída donde el sustituyente es un grupo volumi-
 noso fácilmente escindible (R⁰) tal como un grupo aralquilo,
 por ejemplo los siguientes grupos sustituidos y no sustitui-
 dos: bencilo, benzhidrilo (-CH(C₆H₅)₂) y tritilo (-C(C₆H₅)₃),
 donde el sustituyente del anillo del aralquilo puede ser
 10 halógeno, nitro, alquilo inferior, alcoxilo inferior o si-
 milares. El siguiente esquema de reacción resume este pro-
 ceso:

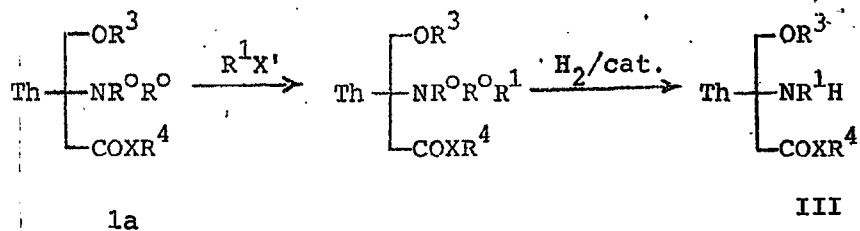


15 donde todos los símbolos son los definidos anteriormente.

Refiriéndonos al diagrama anterior, el material de par-
 tida 1, preparado por ejemplo por reacción de tienamicina
 o un derivado de la misma con un haluro de aralquilo, se
 20 hace reaccionar con el agente N-acilante elegido, R¹X¹,
 como se ha descrito antes, para formar el intermediario
 N,N-dialquílico 2. El N-sustituyente R⁰ del aralquilo es
 fácilmente separable para dar 3 por hidrogenolisis. Las
 condiciones adecuadas para esta etapa de escisión final im-
 plican la hidrogenación de 2 en un disolvente como etanol,
 25 bajo hidrógeno (1 a 4 atmósferas), en presencia de un cata-
 lizador como platino, paladio o sus óxidos. El producto
 final de esta reacción es fundamentalmente 3, la especie
 N-monoalquílica inferior. Sin embargo, también hay presente
 algo de N,N-dialquil(inferior)tienamicina. Estos subproduc-
 30

1 tos contaminantes pueden ser separados por métodos cromato-
gráficos y la magnitud de la contaminación puede ser reduci-
da al mínimo empleando un equivalente o menos del agente
alquilante R¹X'.

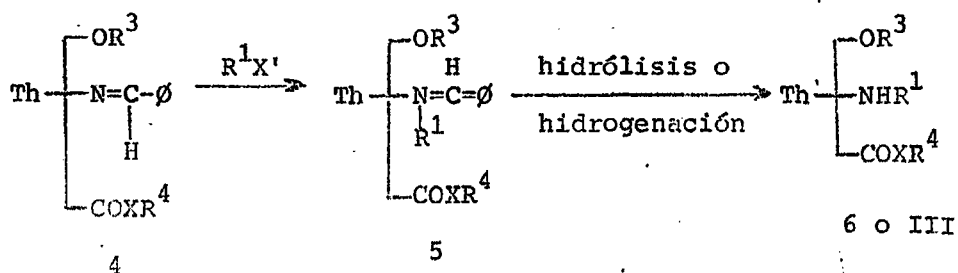
5 Un tercer método para la preparación de la especie N-
monoalquílica, III, especialmente la especie N-alquílica in-
ferior, es similar al procedimiento antes descrito a excep-
ción de que el material de partida 1a es la N,N-dialquil-
tienamicina. La preparación de estos materiales de partida
10 está descrita en la solicitud de patente estadounidense nú-
mero de serie 733.611, presentada el 18 de Octubre de 1976,
incorporada aquí por referencia. El siguiente esquema de
reacción resume este proceso.



donde todos los símbolos son los descritos anteriormente.

20 Hay que observar que este esquema para la preparación de
N-alquil(inferior)tienamicinas no está complicado por la co-
preparación de N,N-dialquil(inferior)tienamicinas.

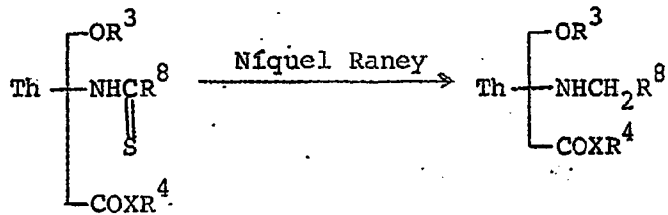
25 Un cuarto método especialmente adecuado para la prepa-
ración de N-alquil(inferior)tienamicinas (III) implica la
N-alquilación de una base de Schiff de la tienamicina. El
siguiente esquema resume la reacción:



1
5
10
15
20
25
30

donde todos los símbolos son los definidos anteriormente y además \emptyset es fenilo, R^4 y R^3 pueden ser un radical trimetil-sililo (TMS) y X puede ser oxígeno. La base de Schiff preferida es la obtenida por reacción de tienamicina con benzaldehído o con benzaldehído sustituido en el núcleo. No existe ningún factor crítico en el procedimiento de preparación de las bases de Schiff y su preparación está descrita en la solicitud de patente estadounidense copendiente, comúnmente asignada, número de serie 733.656, presentada el 18 de Octubre de 1976. Esta solicitud copendiente se incorpora aquí por referencia, ya que describe la preparación del material de partida 4. La reacción de 4 con el reactivo alquilante R^1X^1 da lugar a la formación del intermediario 5 que por hidrólisis acuosa o hidrogenólisis catalítica forma la N-alquil(inferior)tienamicina 6 deseada.

Un quinto método para la preparación de N-alquil(inferior)tienamicinas (III) implica la desulfuración de una N-tioacil-tienamicina en presencia de un catalizador de hidrogenación como níquel Raney:



donde X es oxígeno, R^3 y R^4 son los definidos anteriormente pero preferiblemente hidrógeno y R^8 es hidrógeno, arilo o un radical alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono. Las N-tioacil-tienamicinas de partida están totalmente descritas en la solicitud de patente estadounidense copendiente número de serie 733:653, presenta el 18 de Octubre de 1976, que se incorpora aquí por referencia debido a su descrip-

1 ción relativa a la preparación de estos materiales de parti-
da. La desulfuración anterior se realiza típicamente en di-
solventes próticos polares como agua, alcoholes inferiores
5 como etanol y mezclas acuosas de los mismos, a una tempera-
tura de 0 a 50°C, durante 2 minutos a 5 horas.

Identificación del radical -COXR⁴

10 En la representación genérica de los compuestos de es-
ta invención (I, supra) el radical representado por -COXR⁴
es, entre otros, -COOH (X es oxígeno y R⁴ es hidrógeno) y
todos los radicales conocidos por ser eficaces como radica-
les sal, éster, anhídrido (R⁴ es acilo) y amida, farmacéuti-
camente aceptables, en el campo de los antibióticos de β-lac-
tama bicíclicos, como las cefalosporinas y las penicilinas
y sus análogos nucleares.

15 Los radicales R⁴ adecuados incluyen los grupos protec-
tores o de bloqueo del carboxilo convencionales. El término
"grupo de bloqueo" en el sentido utilizado aquí se emplea
de la misma manera y de acuerdo con las enseñanzas de la
patente estadounidense 3.697.515, que se incorpora aquí por
20 referencia. Los derivados de tienamicina farmacéuticamente
aceptables de esta invención comprendidos dentro de esta cla-
se se dan más adelante. Los ésteres de bloqueo adecuados in-
cluyen por lo tanto los seleccionados entre la siguiente lis-
ta, que es representativa y no pretende ser una lista exhaus-
25 tiva de los posibles grupos éster, donde X es O y R⁴ es el
indicado:

30 (i) R⁴ = CR^aR^bR^c, donde por lo menos uno de los radi-
cales R^a, R^b y R^c es un donador de electrones, v.g. p-metoxi-
fenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 9-antrilo, metoxi, CH₂SCH₃,
tetrahydrofur-2-ilo, tetrahidropiran-2-ilo o fur-2-ilo. Los

1 grupos R^a , R^b y R^c restantes pueden ser hidrógeno o grupos
sustituyentes orgánicos. Los grupos éster adecuados de es-
te tipo son p-metoxibenciloxycarbonilo y 2,4,6-trimetilben-
ciloxy-carbonilo.

5 (ii) $R^4 = CR^aR^bR^c$, donde por lo menos uno de los ra-
dicales R^a , R^b y R^c es un grupo aceptor de electrones, v.g.
benzofilo, p-nitrofenilo, 4-piridilo, triclorometilo, tri-
bromometilo, yodometilo, cianometilo, etoxycarbonilmetilo,
arilsulfonilmetilo, 2-dimetilsulfoniometilo, o-nitrofenilo
10 o ciano. Los ésteres adecuados de este tipo son benzoilmeto-
xycarbonilo, p-nitrobenciloxycarbonilo, 4-piridilmetoxycar-
bonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo y 2,2,2-tribromoetoxi-
carbonilo.

15 (iii) $R^4 = CR^aR^bR^c$, donde por lo menos dos de los radi-
cales R^a , R^b y R^c son hidrocarburo como alquilo, v.g. metilo
o etilo, o arilo, v.g. fenilo y el grupo R^a , R^b y R^c restan-
te, si hay alguno, es hidrógeno. Entre los ésteres adecua-
dos de este tipo citaremos t-butiloxycarbonilo, t-amiloxycar-
bonilo, difenilmetoxycarbonilo y trifenilmetoxycarbonilo.

20 (iv) $R^4 = R^d$, donde R^d es adamantilo, 2-benciloxifenilo,
4-metiltiofenilo o tetrahidropiran-2-ilo.

Los ésteres silícicos, bajo esta categoría de grupos
de bloqueo, pueden ser preparados convenientemente a partir
de un halosilano o de un silazano de fórmula: $R^{4'}_3SiX'$,
25 $R^{4'}_2SiX'_2$, $R^{4'}_3Si.NR^{4'}_2$, $R^{4'}_3Si.NH.COR^{4'}$, $R^{4'}_3Si.NH.CO.NH.SiR^{4'}$,
 $R^{4'}NH.CO.NH.SiR^{4'}_3$, $R^{4'}C(OSiR^{4'}_3)$ o $HN(SiR^{4'}_3)_2$, donde X'
es un halógeno como cloro o bromo y los diversos grupos $R^{4'}$,
que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de
hidrógeno o alquilo, v.g. metilo, etilo, n-propilo, isopro-
pilo; arilo, v.g. fenilo; o aralquilo, v.g. bencilo.
30

1 Más en general, los derivados carboxílicos farmacéuti-
camente aceptables de esta invención son los obtenidos por
reacción de tienamicina o de una tienamicina N-protegida,
5 como el compuesto III o una tienamicina N-acilada, o una
especie de esta invención I, con alcoholes, fenoles, mercap-
tanos, tiofenoles, reactivos acilantes y similares. Estos
materiales de partida o realizaciones de esta invención pue-
den ser derivatizados para establecer el grupo R³ de los
10 compuestos de esta invención (I supra). Por ejemplo, los
ésteres y amidas de interés son los compuestos de fórmula I
(supra) con los siguientes grupos en la posición 2: -COXR⁴,
donde X es oxígeno, azufre o NR' (R' es hidrógeno, alquilo
o arilo) y R⁴ es alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, lineal
15 o ramificado, como metilo, etilo, t-butilo, pentilo, decilo
y similares; carbonilmetilo como fenacilo, p-bromofenacilo,
p-t-butilfenacilo, acetoxiacetilmetilo, pivaloxiacetilme-
tilo, carboximetilo y sus ésteres alquílicos y arílicos,
α-carboxi-α-isopropilo; aminoalquilo como 2-metilaminoetilo,
20 2-dietilaminoetilo, 2-acetamidoetilo, ftalimidometilo, suc-
cinimidometilo; alcoxialquilo donde el radical alcoxi con-
tiene de 1 a 10 átomos de carbono y preferiblemente 1 a 6
pero puede ser ramificado, lineal o cíclico y el radical
alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, como metoxime-
25 tilo, etoximetilo, isopropoximetilo, deciloximetilo, etoxi-
propilo, deciloxipentilo, ciclohexiloximetilo o similares;
alcanoiloxialquilo donde el radical alcanoiloxi es lineal
o ramificado y contiene 1 a 6 átomos de carbono y el radical
alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono, como acetoximetilo,
30 pivaloiloximetilo, acetoxietilo, propioniloxietilo, aceto-
xipropilo y similares; haloalquilo donde el halógeno es clo-

1 ro, bromo, flúor o yodo y el radical alquilo es lineal o
ramificado, de 1 a 6 átomos de carbono, v.g. 2,2,2-tricloro-
roetilo, trifluoretilo, 2-bromopropilo, diyodometilo, 2-
5 cloroetilo, 2-bromoetilo y similares; alqueno de 1 a 10
átomos de carbono, lineal o ramificado, v.g. alilo, 2-pro-
penilo, 3-butenilo, 4-butenilo, 4-pentenilo, 2-butenilo,
3-pentenilo, 3-metil-3-butenilo, metileno, 1,4-ciclohexa-
dien-1-il-metilo y similares; alquino de 1 a 10 átomos
10 de carbono, lineal o ramificado, v.g. 3-pentenilo, propar-
gilo, etinilo, 3-buten-1-ilo y similares; alcanilo, lineal
o ramificado, de 1 a 10 átomos de carbono, como pivalilo,
acétilo, propionilo y similares; aralquilo o heteroaralqui-
lo, donde el grupo alquilo es de 1 a 3 átomos de carbono
y el grupo hetero significa 1-4 heteroátomos selecciona-
15 dos entre el grupo formado por O, S o N, como bencilo,
benzidrilo y bencilo o benzidrilo sustituidos, v.g. ben-
cilo o benzidrilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes como
bencilo, fenoxi, halógeno, alquilo inferior, alcaniloxi
inferior de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxi inferior, hidro-
20 xi, nitro, carboxi bloqueado o combinaciones de los mismos,
v.g. p-clorobencilo, o-nitrobencilo, 3,5-dinitrobencilo,
p-metoxibencilo, m-benzoilbencilo, p-t-butilbencilo, m-fe-
noxibencilo, p-benzoilbencilo, p-nitrobencilo, 3,5-dicloro-
4-hidroxibencilo, p-metoxicarbonilbencilo, p-metoxibenzhidri-
25 lo, p-carboxibencilo, siendo este último el ácido libre,
el éster o la sal sódica, 2,4,6-trimetilbencilo, p-pivaloil-
oxibencilo, p-t-butoxicarbonilbencilo, p-metilbencilo, p-ben-
zoiloxibencilo, p-acetoxibencilo, p-2-etilhexanoilbencilo,
p-etoxicarbonilbencilo, p-benzoiltiobencilo, p-benzamido-
30 bencilo, o-pivaloiloxibencilo, m-pivaloiloxibencilo, p-iso-

1 propoxibencilo, p-t-butoxibencilo, así como sus análogos
cíclicos, 2,2-dimetil-5-cumaronmetilo, 5-indanilmetilo, p-
trimetilsililbencilo, 3,5-bis-t-butoxi-4-hidroxibencilo,
2-tienilmetilo, 2-furilmetilo, 3-t-butil-5-isotiazolmetilo,
5 6-pivaloiloxi-3-piridaziniletilo, 5-feniltio-1-tetrazolil-
metilo o similares (el uso de los términos alquilo inferior
o alcoxi inferior en este contexto significan una cadena
de 1 a 4 átomos de carbono); ftalidilo; feniletilo, 2-(p-
metilfenil)etilo y sus análogos ariltioalquilo, ariloxialqui-
10 lo donde el grupo arilo es preferiblemente un anillo fenli-
co de 0 a 3 sustituyentes, preferiblemente 0 o 1 sustituyen-
te en las posiciones orto o para y alquilo es de 1 a 6 áto-
mos de carbono, v.g. (4-metoxi)fenoximetilo, fenoximetilo,
(4-cloro)fenoximetilo, (4-nitro)fenoximetilo, (4-benciloxi)-
15 fenoximetilo, (4-metil)fenoximetilo, (4-benciloxi)fenoxime-
tilo, (4-metil)fenoximetilo, (2-metoxi)fenoximetilo, (1-feno-
xi)etilo, (4-amino)fenoximetilo, (4-metoxi)feniltiommetilo,
(4-cloro)feniltiommetilo, feniltioetilo; arilo que puede ser
fenilo, 5-indanilo o fenilo sustituido con 0 a 3 sustituyen-
20 tes, preferiblemente 0 o 1 sustituyente en la posición orto
o para, v.g. (4-metil)fenilo, (4-hidroxi)fenilo, (4-t-butil)
fenilo, p-nitrofenilo, 3,5-dinitrofenilo o p-carboxifenilo,
siendo este último el ácido libre o la sal sódica; aralqueni-
25 lo, donde el grupo arilo es fenilo y el grupo alqueni-
lo contiene 1 a 6 átomos de carbono, como 3-fenil-2-propenilo;
aralcoxialquilo donde el grupo aralcoxi es benciloxi y el
grupo alquilo contiene 1 a 3 átomos de carbono, como bencil-
30 oximetilo, (4-nitro)benciloximetilo, (4-cloro)benciloxime-
tilo; alquiltioalquilo donde el radical alquiltio contiene
1 a 10 átomos de carbono y preferiblemente 1 a 6 átomos de

1 carbono pero puede ser ramificado, lineal o cíclico y el
radical alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono, como metiltio-
etilo, etiltioetilo, ciclohexiltiométilo, deciltiobutilo,
5 metiltiopropilo, isopropiltioetilo, metiltiobutilo y simi-
lares.

Además de los ésteres (y tioésteres) antes citados, tam-
bién esta invención abarca las amidas, es decir, los compues-
tos donde X es el grupo -N-.



10 amidas los compuestos donde R' está seleccionado entre el
grupo formado por hidrógeno, metilo, etilo, fenilo, p-meto-
xifenilo, bencilo, carboximetilo, metiltioetilo y hetero-
arilo; también están abarcados por la fórmula -COXR⁴ los
15 anhídridos donde R⁴ es benciloxicarbonilo, etoxicarbonilo,
benzofilo y pivalofilo.

Los radicales -COXR⁴ más preferidos en esta invención
son aquéllos donde (en la Estructura I anterior) X es oxígeno,
azufre o NR' (R' está seleccionado entre el grupo for-
20 mado por hidrógeno y alquilo inferior) y R⁴ está selecciona-
do entre el grupo formado por alquilo inferior, alqueno
inferior, como metililo, 3-metilbutenilo, 3-butenilo y si-
milares; metiltioetilo; bencilo y bencilo sustituido como
p-t-butilbencilo, m-fenoxibencilo, p-pivaloiloxibencilo,
25 p-nitrobencilo y similares; pivaloiloximetilo, 3-ftalidilo
y acetoximetilo, propioniloximetilo, acetiltiométilo, pi-
valoiltiometilo, alilo, 4-butenilo, 2-butenilo, 3-metil-
2-butenilo, fenacilo, acetoxiacetilmetilo, metoximetilo,
p-acetoxibencilo, p-pivaloiloxibencilo, p-isopropoxibenci-
30 lo, 5-indanilmetilo, 5-indanilo, benciloximetilo, etiltio-
etilo, metiltiopropilo, metoxicarboniloximetilo, etoxicarbo

1 por la fórmula general:

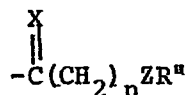


5 donde X es O o S y R'' representa hidrógeno, amino, amino sustituido como alquilamino y dialquilamino, donde el radical alquilo contiene 1 a 6 átomos de carbono; los siguientes radicales sustituidos o no sustituidos, alquilo de cadena lineal o ramificada donde el radical alquilo contiene de 1 a unos 6 átomos de carbono; mercapto, ariloxi, típicamente de 10 6 a 10 átomos de carbono; grupos alquenoilo o alquiniilo de 2 a 6 átomos de carbono; arilo como fenilo; aralquilo como bencilo; cicloalquilo, típicamente de 3 a 6 átomos de carbono; o un grupo heteroarilo o heteroaralquilo (monocíclico y bicíclico) donde el radical alquilo contiene típicamente de 15 1 a 3 átomos de carbono y el anillo heterocíclico contiene típicamente de 4 a 10 átomos de carbono y el heteroátomo o los heteroátomos están seleccionados entre O, N y S; los grupos antes citados pueden estar sin sustituir o sustituidos con radicales como OH, SH, SR (R es alquilo inferior o arilo como fenilo), alquilo o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, 20 halógeno como Cl, Br, F e I, ciano, carboxi, sulfamino, carbamoilo, sulfonilo, azido, amino, amino sustituido como alquilamino e incluido el grupo amonio cuaternario, donde el grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo como 25 trifluormetilo, carboxialquilo, carbamoilalquilo, carbamoilalquilo N-sustituido, donde el radical alquilo de los cuatro grupos anteriores contiene de 1 a unos 6 átomos de carbono, amidino, guanidino, guanidino N-sustituido, guanidino-alquilo inferior y similares. Son ejemplos representativos de los 30 grupos acilo que pueden mencionarse aquéllos donde R'' es ben-

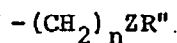
1 cilo, p-hidroxibencilo, 4-amino-4-carboxibutilo, metilo,
cianometilo, 2-pentenilo, n-amilo, n-heptilo, etilo, 3 o 4-
nitrobencilo, fenetilo, β, β -difeniletilo, metildifenilmeti-
lo, trifenilmetilo, 2-metoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo,
5 2,4,6-trimetoxifenilo, 3,5-dimetil-4-isoxazolilo, 3-butil-
5-metil-4-isoxazolilo, 5-metil-3-fenil-4-isoxazolilo, 3-(2-
clorofenil)-5-metil-4-isoxazolilo, 3-(2,6-diclorofenil)-5-
metil-4-isoxazolilo, D-4-amino-4-carboxibutilo, D-4-N-ben-
zoilamino-4-carboxi-n-butilo, p-aminobencilo, o-aminobenci-
lo, m-aminobencilo, p-dimetilaminobencilo, (3-piridil)metilo
10 2-etoxi-1-naftilo, 3-carboxi-2-quinoxalinilo, 3-(2,6-diclo-
fenil)-5-(2-furil)-4-isoxazolilo, 3-fenil-4-isoxazolilo,
5-metil-3-(4-guanidinofenil)-4-isoxazolilo, 4-guanidinome-
tilfenilo, 4-guanidinometilbencilo, 4-guanidinobencilo, 4-
15 guanidinofenilo, 2,6-dimetoxi-4-guanidino, o-sulfobencilo,
p-carboximetilbencilo, p-carbamaoilmetilbencilo, m-fluorben-
cilo, m-bromobencilo, p-clorobencilo, p-metoxibencilo, 1-nafti-
lmetilo, 3-isotiazolilmetilo, 4-isotiazolilmetilo, 5-iso-
tiazolilmetilo, guaniltiometilo, 4-piridilmetilo, 5-isoxazo-
20 lilmetilo, 4-metoxi-5-isoxazolilmetilo, 4-metil-5-isoxazo-
lilmetilo, 1-imidazolilmetilo, 2-benzofuranilmetilo, 2-indo-
lilmetilo, 2-fenilvinilo, 2-feniletinilo, 1-aminociclohexi-
lo, 2- y 3-tienilaminometilo, 2-(5-nitrofuranyl)vinilo, fe-
nilo, o-metoxifenilo, o-clorofenilo, o-fenilfenilo, o-amino-
25 metilbencilo, 1-(5-cianotriazolil)metilo, difluormetilo, di-
clorometilo, dibromometilo, 1-(3-metilimidazolil)metilo, 2-
o 3-(5-carboximetiltienil)metilo, 2- o 3-(4-carbamaoil-
tienil)metilo, 2- o 3-(5-metilfenil)metilo, 2- o 3-(metoxitienil)-
metilo, 2- o 3-(4-clorofenil)metilo, 2- o 3-(5-sulfotienil)-
30 metilo, 2- o 3-(5-carboxitienil)metilo, 3-(1,2,5-tiadiazolil-

1 metilo, 3-(4-metoxi-1,2,5-tiadiazolil)metilo, 2-furilmetilo, 2-(5-nitrofuril)metilo, 3-furilmetilo, 2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, tetrazolilmetilo, benzamidinometilo y ciclohexilamidinometilo.

5 El grupo acilo también puede ser un radical de fórmula:

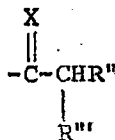


10 donde X es O o S y n es 0-4, Z representa oxígeno, azufre, carbonilo o nitrógeno y R'' es el definido anteriormente. Son miembros representativos del sustituyente



15 que pueden ser mencionados los grupos aliltiommetilo, feniltiommetilo, butilmercaptometilo, α -clorocrotilmercaptometilo, fenoximmetilo, fenoxietilo, fenoxibutilo, fenoxibencilo, difenoximmetilo, dimetilmetoxietilo, dimetilbutoximmetilo, dimetilfenoximmetilo, 4-guanidinofenoximmetilo, 4-piridiltiommetilo, p-(carboximmetil)fenoximmetilo, p-(carboximmetil)feniltiommetilo, 2-tiazoliltiommetilo, p-(sulfo)fenoximmetilo, p-(carboximmetil)feniltiommetilo, 2-pirimidiniltiommetilo, fenetiltiommetilo, 1-(5,6,7,8-tetrahidronaftil)oxometilo, N-metil-4-piridiltio, 20 benciloxi, metoxi, etoxi, fenoxi, feniltio, amino, metilamino, dimetilamino, piridinometilo, trimetilamoniommetilo, cianometiltiommetilo, trifluormetiltiommetilo, 4-piridiletilo, 4-piridilpropilo, 4-piridilbutilo, 3-imidazoliletilo, 3-imidazolilpropilo, 25 3-imidazolilbutilo, 1-pirroloetilo, 1-pirrolopropilo y 1-pirrolobutilo.

Alternativamente, el grupo acilo puede ser un radical de fórmula:

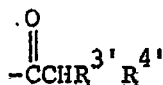


30

1 donde R" es el definido anteriormente y R'" es un radical
como amino, hidroxí, azido, carbamóilo, guanidino, amidino,
ácilo x i, halógeno como Cl, F, Br o I, sulfamino, tetrazo-
5 miembros representativos del sustituyente



que pueden ser mencionados los grupos α -aminobencilo, α -ami-
no-(2-tienil)metilo, α -(metilamino)bencilo, α -amino-metilmer-
10 captopropilo, α -amino-3 o 4-clorobencilo, α -amino-3 o 4-hi-
droxibencilo, α -amino-2,4-diclorobencilo, α -amino-3,4-diclo-
robencilo, D(-)- α -hidroxibencilo, α -carboxibencilo, α -amino-
(3-tienil)metilo, D(-)- α -amino-3-cloro-4-hidroxibencilo,
 α -amino(ciclohexil)metilo, α -(5-tetrazolil)bencilo, 2-tienil-
15 carboximetilo, 3-tienil-carboximetilo, 2-furil-carboximetilo,
3-furil-carboximetilo, α -sulfaminobencilo, 3-tienil-sulfami-
nometilo, α -(N-metilsulfamino)bencilo, D(-)-2-tienil-guanidi-
nometilo, D(-)- α -guanidinobencilo, α -guanilureidobencilo,
 α -hidroxibencilo, α -azidobencilo, α -fluorbencilo, 4-(5-metb-
20 xi-1,3-oxadiazolil)aminometilo, 4-(5-metoxi-1,3-oxadiazolil)-
hidroximetilo, 4-(5-metoxi-1,3-sulfadiazolil)hidroximetilo,
4-(5-clorotienil)aminometilo, 2-(5-clorotienil)hidroximetilo,
2-(5-clorotienil)carboximetilo, 3-(1,2-tiazolil)aminometilo,
3-(1,2-tiazolil)hidroximetilo, 3-(1,2-tiazolil)carboximetilo,
25 2-(1,4-tiazolil)aminometilo, 2-(1,4-tiazolil)hidroximetilo,
2-(1,4-tiazolil)carboximetilo, 2-benzotienilaminometilo, 2-
benzotienilhidroximetilo, 2-benzotienilcarboximetilo, α -sulfo-
bencilo, α -fosfonobencilo, α -dietilfosfono y α -monoetilfos-
30 fono. Otros radicales acilo de interés en esta clase cuando
X es oxígeno son los de fórmula:



1 donde R^{3'} y R^{4'} son los definidos a continuación. R^{3'} repre-
senta hidrógeno, halógeno como cloro, flúor, bromo o yodo,
5 amino, guanidino, fosfono, hidroxilo, tetrazolilo, carboxi,
sulfo o sulfamino y R^{4'} representa fenilo, fenilo sustituido,
un heterociclilo monocíclico o bicíclico con uno o más áto-
mos de oxígeno, azufre o nitrógeno en el anillo, como furilo,
10 quinoxalilo, tienilo, quinolilo, quinazolilo, tiazolilo, iso-
tiazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y hetero-
ciclos sustituidos similares, feniltio, feniloxi, alquilo
inferior de 1 a 6 átomos de carbono, grupos tio heterocíclic-
cos o heterocíclicos sustituidos o ciano. Los sustituyentes
15 sobre los radicales R^{3'} y R^{4'} pueden ser halógeno, carboxi-
metilo, guanidino, guanidinometilo, carboxamidometilo, ami-
nometilo, nitro, metoxi o metilo. Cuando R^{3'} está selecciona-
do entre el grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, amino o
carboxi y R^{4'} está seleccionado entre el grupo formado por
20 fenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros con 1 ó 2
heteroátomos de azufre, oxígeno o nitrógeno, como tetrazoli-
lo, tienilo, furilo y fenilo, los siguientes radicales acilo
son representativos: fenilacetilo, 3-bromofenilacetilo, p-ami-
nometilfenilacetilo, 4-carboximetilfenilacetilo, 4-carboxiami-
25 dometilfenilacetilo, 2-furilacetilo, 5-nitro-2-furilacetilo,
3-furilacetilo, 2-tienilacetilo, 5-cloro-2-tienilacetilo,
5-metoxi-2-tienilacetilo, α-guanidino-2-tienilacetilo, 3-tie-
nilacetilo, 2-(4-metiltienil)acetilo, 3-isotiazolilacetilo,
4-metoxi-3-isotiazolilacetilo, 4-isotiazolilacetilo, 3-metil-
30 4-isotiazolilacetilo, 5-isotiazolilacetilo, 3-cloro-5-isotiazo-
lilacetilo, 3-metil-1,2,5-oxadiazolilacetilo, 1,2,5-tiadiazo-

1 lil-4-acetilo, 3-metil-1,2,5-tiadiazolilacetilo, 3-cloro-
 1,2,5-tiadiazolilacetilo, 3-metoxi-1,2,5-tiadiazolilacetilo,
 feniltioacetilo, 4-piridiltioacetilo, cianoacetilo, 1-tetra-
 5 D-fenilglicilo, 2-tienilglicilo, 3-tienilglicilo, fenilmalo-
 nilo, 3-clorofenilmalonilo, 2-tienilmalonilo, 3-tienilmaloni-
 lo, α -fosfonofenilacetilo, α -amino-ciclohexadienilacetilo,
 α -sulfaminofenilacetilo, α -hidroxifenilacetilo, α -tetrazolil-
 fenilacetilo y α -sulfofenilacetilo.

10 El radical acilo también puede seleccionarse entre ra-
 dicales de azufre (1) y fósforo (2):



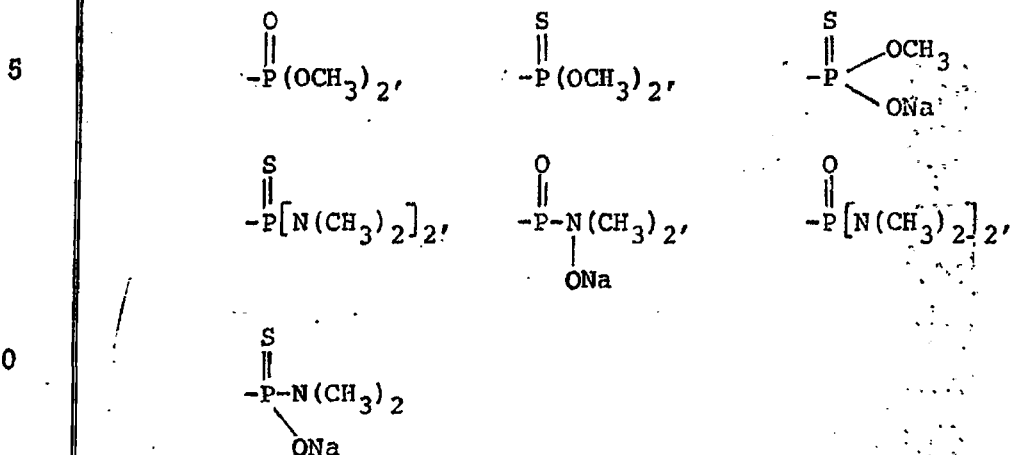
15 donde, en la fórmula 1, m y n son números enteros seleccio-
 nados entre 0 y 1 e Y es $\text{O}^- \text{M}^+$, $-\text{N}(\text{R}'')_2$ y R'' , donde M^+ está
 seleccionado entre hidrógeno, cationes metálicos alcalinos y
 bases orgánicas y R'' es el definido anteriormente, v.g. alqui-
 20 lo, alquenilo, arilo y heteroarilo. En la fórmula 2, X es
 O o S, n es 0 o 1 e Y' e Y'' están seleccionados entre el gru-
 po formado por $\text{O}^- \text{M}^+$, $-\text{N}(\text{R}'')_2$, R'' y ZR'' , donde todos los símbo-
 los son los definidos anteriormente, por ejemplo R'' y ZR''
 son representativamente: alquilo, alquenilo, arilo o hetero-
 25 ariloxi; Y' e Y'' , incluidos los radicales R'' , pueden estar
 unidos entre sí para formar funciones éster, éster-amida y
 amida cíclicas. Son ejemplos ilustrativos de los radicales 1
 los siguientes: metilsulfonilo, p-nitrofenilsulfonilo, p-clo-
 30 rofenilsulfinilo, o-nitrofenilsulfenilo, sulfamólo, dimetil-
 famólo y sulfo; son ejemplos ilustrativos de los radica-

1 les 2 los siguientes: dimetoxifosfino, dibenciloxifosfino,
dihidroxifosfino, dimetoxifosfinilo, dimetoxifosfinotioílo,
dibenciloxifosfinilo y dihidroxifosfinilo.

5 Una clase de radicales acilo de especial interés es la
constituida por radicales acilo seleccionados entre el grupo
formado por los grupos protectores o de bloqueo N-acilo cono-
cidos: convencionalmente como carbobenciloxi, carbobenciloxi
sustituído en el anillo como o- y p-nitrocarbobenciloxi,
10 p-metoxicarbobenciloxi, cloroacetilo, bromoacetilo, fenil-
acetilo, t-butoxicarbonilo, trifluoracetilo, bromoetoxicar-
bonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, dicloroacetilo, o-nitro-
fenilsulfenilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, bromo-t-butoxi-
carbonilo y fenoxiacetilo; grupos protectores no acílicos
como trialquil(inferior)sililo, por ejemplo trimetilsililo
15 y t-butildimetilo también son de interés.

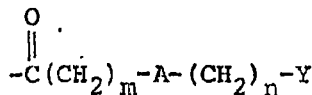
Los siguientes radicales, de acuerdo con la definición
anterior de acilo, son preferidos: formilo, propionilo, bu-
tirilo, cloroacetilo, metoxiacetilo, aminoacetilo, metoxicar-
bonilo, etoxicarbonilo, metilcarbamoílo, etilcarbamoílo, fe-
niltiocarbonilo, 3-aminopropionilo, 4-aminobutirilo, N-metil-
20 aminoacetilo, N,N-dimetilaminoacetilo, N,N,N-trimetilamino-
acetilo, 3-(N,N-dimetil)aminopropionilo, 3-(N,N,N-trimetil)-
aminopropionilo, N,N,N-trietilaminoacetilo, piridinioacetilo,
guanidinoacetilo, 3-guanidinopropionilo, N³-metilguanidino-
propionilo, hidroxiacetilo, 3-hidroxiopropionilo, acrilóílo,
25 propinoílo, malonilo, fenoxicarbonilo, amidinoacetilo, ace-
tamidinoacetilo, amidinopropionilo, acetamidinopropionilo,
guanilureidoacetilo, guanilcarbamoílo, carboximetilaminoace-
tulo, sulfoacetilaminoacetilo, fosfonoacetilaminoacetilo,
30 N³-dimetilaminoacetamidinopropionilo, ureidocarbonilo, dime-

1 tilaminoguaniltioacetilo, 3-(1-metil-4-piridinio)propionilo, 3-(5-aminoimidazol-1-il)propionilo, 3-metil-1-imidazolioacetilo, 3-sidnonilacetilo, o-aminometilbenzofilo, o-aminobenzofilo



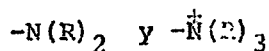
15 Una clase especialmente preferida de radicales acilo son los acilos sustituidos terminalmente, donde el sustituyente es un grupo básico como los siguientes radicales sustituidos y no sustituidos: amino, amidino, guanidino, guanilo y heterociclos nitrogenados monocíclicos y bicíclicos (aromáticos y no aromáticos) donde el heteroátomo o los heteroátomos, además de nitrógeno, puede ser oxígeno y azufre.

20 Estos grupos acilo sustituidos preferidos pueden ser representados por la siguiente fórmula:



25 donde m y n son números enteros seleccionados entre 0 y 5; A es O, NR' (R' es hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono) o S o bien A representa un enlace sencillo; e Y está seleccionado entre los siguientes grupos:

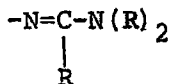
1) Amino o amino sustituido:



30 donde los significados de R están seleccionados independientemente entre hidrógeno: $-\text{N}(\text{R}')_2$ (R' es hidrógeno o alquilo

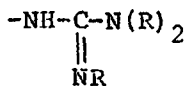
1 inferior de 1 a 6 átomos de carbono); alquilo inferior y
 5 alcoxilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono; alcoxi(infe-
 10 rior)alquilo inferior, donde el radical alcoxi contiene de
 1 a 6 átomos de carbono y el radical alquilo de 2 a 6 áto-
 5 mos de carbono; cicloalquilo y cicloalquilalquilo donde el
 radical cicloalquilo contiene 3 a 6 átomos de carbono y el
 radical alquilo 1 a 3 átomos de carbono; dos grupos R pueden
 estar unidos entre sí con el átomo de nitrógeno al que están
 enlazados para formar un anillo de 3 a 6 átomos.

10 2) Amidino y amidino sustituido:



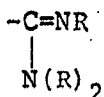
15 donde R está independientemente seleccionado entre el grupo
 formado por hidrógeno; N(R')₂ (R' es hidrógeno o alquilo in-
 20 ferior de 1 a 6 átomos de carbono); alquilo inferior y alco-
 xilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono; alcoxi(inferior)-
 alquilo(inferior), donde el radical alcoxi contiene 1 a 6
 átomos de carbono y el radical alquilo 2 a 6 átomos de car-
 25 bono (cuando el radical alcoxi(inferior)alquilo(inferior).
 está unido al carbono, el radical alquilo contiene de 1 a 6
 átomos de carbono); cicloalquilo y cicloalquilalquilo donde
 el radical alquilo contiene de 1 a 3 átomos de carbono; dos
 grupos R pueden estar unidos entre sí a través de los átomos
 a los que están enlazados para formar un anillo de 3 a 6
 25 átomos;

3) Guanidino y guanidino sustituido:



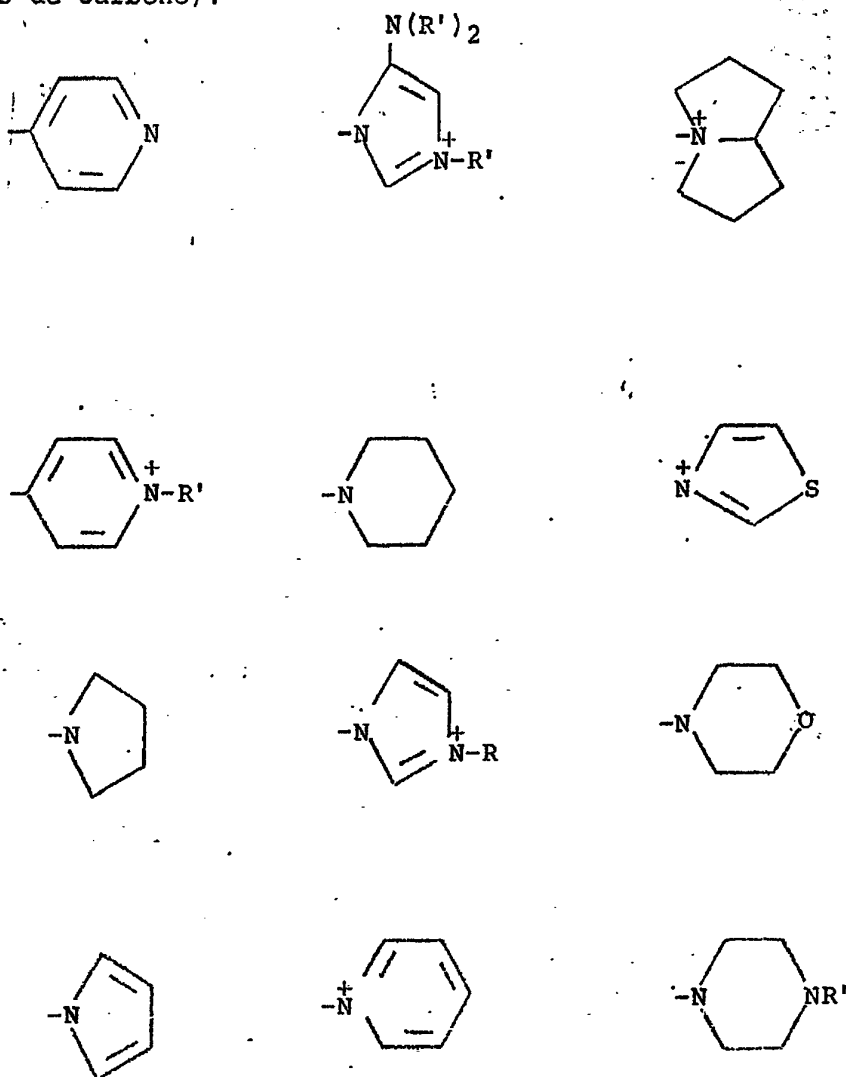
30 donde R es el definido en el párrafo 2).

1 4) Guanilo y guanilo sustituido:

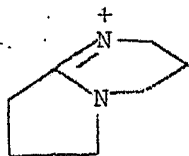


donde R es el definido en 2).

5 5) Heterociclos nitrogenados monocíclicos y bicíclicos (aromáticos y no aromáticos), de 4 a 10 átomos en el núcleo, donde el heteroátomo o heteroátomos, además de nitrógeno, están seleccionados entre oxígeno y azufre. Estos heterociclos están representativamente ilustrados por la siguiente lista de radicales (R' es H o alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono):



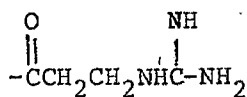
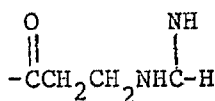
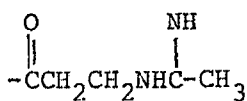
1



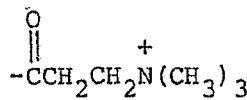
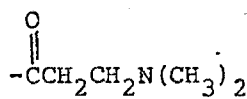
5

Los siguientes radicales acilo específicos, comprendidos dentro de esta clase, son también representativos y son los preferidos:

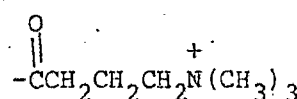
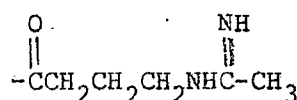
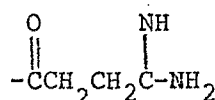
10



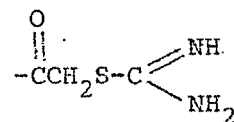
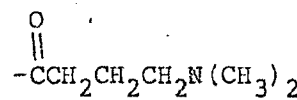
15



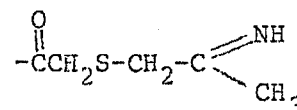
20

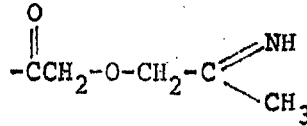


25



30

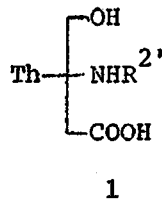




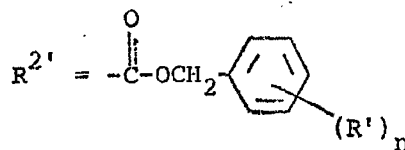
Sin embargo, se sobreentiende que puede emplearse cualquier radical acilo en la práctica de esta invención y debe considerarse dentro de los límites de la misma.

Preparación de los materiales de partida Ia, Ib y Ic

Los materiales de partida antes descritos se preparan convenientemente a partir de una tienamicina N-prottegida, tal como una tienamicina N-acilada (1)



donde R^{2'} es un grupo de bloqueo fácilmente escindible, tal como carbobenciloxi, carbobenciloxi sustituido en el anillo como o- y p-nitrocarbobenciloxi, p-metoxicarbobenciloxi, cloroacetilo, bromoacetilo, fenilacetilo, t-butoxicarbonilo, trifluoracetilo, bromoetoxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, dicloroacetilo, o-nitrofenilsulfenilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, bromo-t-butoxicarbonilo, fenoxiacetilo; también son interesantes los grupos protectores no acilados como trialquil(inferior)sililo, por ejemplo trimetilsililo y t-butildimetilsililo. Los grupos de N-bloqueo más preferidos son los radicales carbobenciloxi sustituidos y no sustituidos:



donde n es 0-2 (n = 0, R' = hidrógeno) y R' es alcoxi infe-

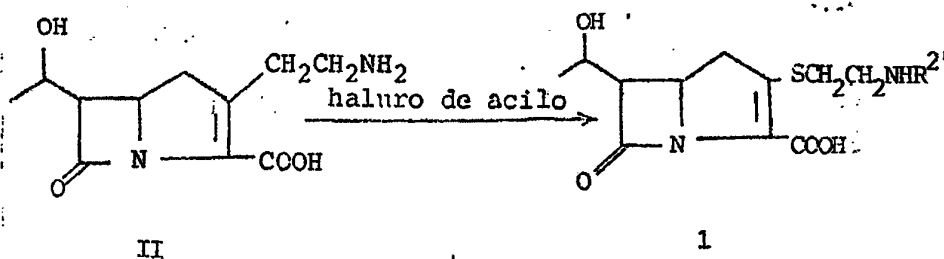
1 rior o nitro; y bromo-t-butoxicarbonilo.

5 El proceso de N-desbloqueo final para la preparación de los compuestos Ia, Ib o Ic se realiza por cualquiera de los procedimientos conocidos que incluyen la hidrólisis o la hidrogenación; cuando se emplea la hidrogenación, las condiciones adecuadas suponen un disolvente como un alcohol inferior en presencia de un catalizador de hidrogenación como paladio, platino o sus óxidos.

10 El intermediario N-acilado (I, supra) se prepara por tratamiento de la tienamicina (II) con un agente acilante, por ejemplo un haluro de acilo o un anhídrido de acilo tal como un haluro o anhídrido de un ácido carboxílico alifático, aromático, heterocíclico, aralifático o heterocicloalifático. También pueden emplearse otros agentes acilantes, 15 por ejemplo anhídridos carboxílicos mixtos y especialmente ésteres alquílicos inferiores, de anhídridos carboxílicos-carbónicos mixtos; asimismo, ácidos carboxílicos en presencia de una carbodiimida como 1,3-ciclohexilcarbodiimida y un 20 éster activo de un ácido carboxílico como el éster p-nitrofenílico. Estas tienamicinas N-aciladas de partida están totalmente descritas en la solicitud de patente estadounidense copendiente antes citada incorporada aquí por referencia, número de serie 733.653, presentada el 18 de Octubre de 1976

25 La reacción de acilación puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre unos -20°C y unos 100°C, pero preferiblemente se realiza a una temperatura de -9°C a 25°C. Puede emplearse cualquier disolvente en el que las sustancias reaccionantes sean solubles y esencialmente inertes, 30 por ejemplo disolventes polares como agua, alcoholes y disolventes orgánicos polares en general como dimetilformamida

1 (DMF), hexametilfosforamida (HMPA), acetona, dioxano, tetra-
trahidrofurano (THF), acetonitrilo, aminas heterocíclicas
5 como piridina, acetato de etilo, mezclas acuosas de los
anteriores, así como disolventes halogenados como cloruro
de metileno y cloroformo. La reacción se lleva a cabo duran-
te un periodo de tiempo de unos 5 minutos hasta un máximo
de 3 horas pero, en general, es suficiente un tiempo de
10 reacción de media a una hora aproximadamente. La siguiente
ecuación ilustra este procedimiento empleando un haluro de
ácido carboxílico; sin embargo, se sobreentiende que pueden
obtenerse productos similares utilizando un anhídrido car-
boxílico u otro agente acilante funcionalmente equivalente
similar.



20 En general, cuando en la reacción de acilación antes
descrita se utiliza un haluro de ácido (los haluros adecua-
dos son cloruro, yoduro o bromuro) o un anhídrido, la reac-
ción se lleva a cabo en agua o en una mezcla acuosa de un
disolvente orgánico polar como acetona, dioxano, tetrahi-
drofurano, dimetilformamida, acetonitrilo o similares, en
25 presencia de un aceptor de base adecuado como NaHCO_3 , MgO ,
 NaOH , K_2HPO_4 y similares.

30 Para llevar a cabo las reacciones aquí descritas, ge-
neralmente no es necesario proteger el grupo 2-carboxi ni
el grupo 1'-hidroxi; sin embargo, cuando el reactivo aci-
lante es excesivamente sensible al agua, algunas veces es

1 similares, en un disolvente como dioxano, acetato de etilo,
acetónitrilo y similares, a una temperatura de 0°C a la de
reflujo, durante algunos minutos a 2 horas.

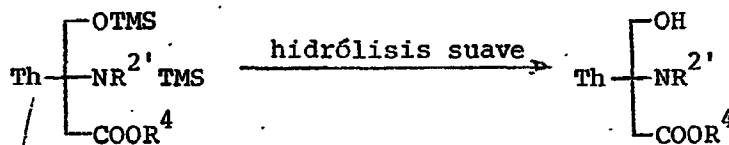
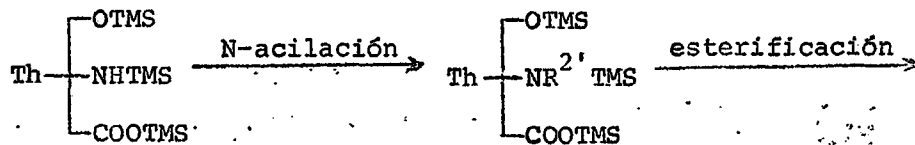
5 2) Reacción de una sal metálica alcalina de 1 con un
haluro de alquilo activado como yoduro de metilo, bromuro
de bencilo o bromuro de m-fenoxibencilo, bromuro de p-t-bu-
tilbencilo, cloruro de pivaloilmetilo y similares. Las con-
diciones de reacción adecuadas incluyen disolventes como he-
xametilfosforamida y similares, a una temperatura de 0 a
10 60°C, durante algunos minutos a cuatro horas.

15 3) Reacción de 1 con un alcohol como metanol, etanol,
alcohol bencílico y similares. Esta reacción puede llevarse
a cabo en presencia de una carbodiimida como agente de con-
densación, tal como dicitclohexilcarbodiimida o similares.
Entre los disolventes adecuados se encuentran el CHCl_3 ,
 CH_2Cl_2 y similares, a una temperatura de 0°C a la
de reflujo, durante 15 minutos a 18 horas.

20 4) Reacción de un anhídrido N-acilado de 1, preparado
por reacción del ácido libre 1 con un cloruro de ácido como
cloroformiato de etilo, cloroformiato de bencilo y similares,
con un alcohol como los citados en 3), en las mismas condi-
ciones de reacción que en 3). El anhídrido se prepara por
reacción de 1 con el cloruro de ácido en un disolvente como
tetrahidrofurano (THF), CH_2Cl_2 y similares, a una temperatu-
25 ra de 25°C a la de reflujo, durante 15 minutos a 10 horas.

30 5) Reacción de ésteres lábiles de 1, como el éster tri-
metilsilílico, éster dimetil-t-butilsilílico o similares,
con $\text{R}^4\text{X}'$, donde X' es halógeno, tal como bromo y cloro y
 R^4 es el definido, en un disolvente como tetrahidrofurano,
 CH_2Cl_2 y similares, a una temperatura de 0°C a la de reflu-

jo, durante 15 minutos a 16 horas. Por ejemplo de acuerdo con el siguiente esquema:

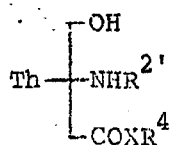


donde TMS es triorganosililo tal como trimetilsilo y todos los otros símbolos son los definidos anteriormente,

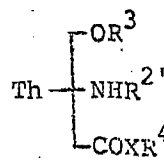
Las amidas de esta invención se preparan convenientemente por reacción del anhídrido de Ib (X = O, R = acilo) con amoniaco o con la amina elegida, v.g. alquilaminas, dialquilaminas, aralquilaminas o aminas heterocíclicas como las citadas anteriormente.

Los esquemas antes descritos de esterificación son muy conocidos en los campos de los antibióticos de β-lactama bicíclicos y en realidad en toda la síntesis orgánica general y se observa que no existe ningún factor crítico en los parámetros de la reacción para la preparación de los derivados carboxílicos N-acilados Ib, útiles como materiales de partida en la práctica de esta invención.

Los materiales de partida Ia y Ic se preparan convenientemente por cualquiera de diversas reacciones conocidas de esterificación o eterificación sobre un grupo alcohólico secundario de Ib. Entre estos procedimientos se encuentran:



1b



2

1

5

3

10

15

20

25

30

1 1) Para la preparación de los éteres de esta invención,
la reacción catalizada por ácidos de 1b con un diazoalcano
como diazometano, fenildiazometano, difenildiazometano y si-
5 milares, en un disolvente inerte como dioxano, tetrahidro-
furano (THF), halohidrocarburos como CH_2Cl_2 , acetatos de
etilo y similares, en presencia de una cantidad catalítica
de un ácido fuerte o un ácido de Lewis como ácido toluensul-
fónico, ácido trifluoracético, ácido fluobórico, trifluoruro
10 de boro y similares, a una temperatura comprendida entre
-78°C y 25°C, durante algunos minutos a 2 horas.

 2) Para la preparación de los éteres de esta invención,
la reacción de 1b con un agente alquilante como haluros
activos, por ejemplo yoduro de metilo, bromuro de bencilo,
bromuro de m-fenoxibencilo y similares; sulfonatos de alqui-
15 lo como sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo, fluo:sulfo-
nato de metilo y similares, en presencia de una base fuerte
capaz de formar el anión alcoholato de 1b. Las bases adecua-
das son los óxidos de metales alcalinos y alcalino-térreos
y los óxidos hidratados de los mismos metales; alcóxidos de
20 metales alcalinos como t-butóxido potásico, aminas tercia-
rias como trietilamina, compuestos alquílicos y arílicos
de metales alcalinos como fenil-litio y amidas de metales
alcalinos como sodamida. Entre los disolventes adecuados se
encuentran cualquier disolvente inerte anhidro como t-butanol,
25 dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano, hexametilfosfora-
mida (HMPA), dioxano y similares, a una temperatura de -78°C
a 25°C, durante algunos minutos a 4 horas.

 3) Para la preparación de los ésteres de esta invención,
la reacción de 1b con cualquiera de los radicales acilo
30 antes citados en su forma ácida. Esta reacción puede llevar-

1 se a cabo en presencia de una carbodiimida como agente con-
densante, como diciclohexilcarbodiimida o similares. Son
disolventes adecuados cualquier disolvente inerte como
5 CHCl_3 , CH_2Cl_2 , DMF, HMPA, acetona, dioxano y similares, a
una temperatura de 0° a 60°C, durante 15 minutos a 12 horas.

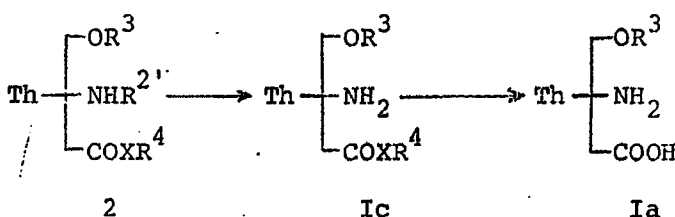
4) Para la preparación de los ésteres de esta
invención, la reacción de 1b con un haluro de acilo a un
anhídrido, donde el radical acilo es el descrito anterior-
mente. Generalmente, cuando en la reacción de acilación
10 antes descrita se utiliza un haluro de acilo (los haluros
adecuados son cloruro, yoduro o bromuro) o un anhídrido, la
reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico anhidro
como acetona, dioxano, cloruro de metileno, cloroformo, di-
metilformamida o similares, en presencia de una base acepto-
15 ra adecuada como NaHCO_3 , MgO , trietilenpiridina y similares,
a una temperatura de 0 a 40°C, durante 1 a 4 horas.

Los haluros de acilo y anhídridos adecuados son:
anhídrido acético, anhídrido bromoacético, anhídrido propió-
nico, cloruro de benzóilo, cloruro de fenilacetilo, cloru-
20 ro de azidoacetilo, cloruro de 2-tienilacetilo, cloruro de
2-, 3- y 4-nicotinilo, cloruro de p-nitrobenzóilo, cloruro
de 2,6-dimetoxibenzóilo, hidrocioruro de cloruro de 4-guani-
dinafenilacetilo, cloruro de metanosulfonilo, fosfocloru-
rato de dibencilo, tiofosfoclorurato de dimetilo, 2-furoilo,
25 anhídrido etilcarbónico, cloroformiato de metilo, fosfoclo-
rurato de bis(p-nitrobencilo) y similares.

5) Para la preparación de los ésteres de esta invención,
la reacción de 1b con una cetena o isocianato adecuadamente
sustituídos, como cetena, dimetilcetena, metilisocianato,
30 metilisotiocianato, clorosulfonilisocianato y similares. En-

1 tre los disolventes adecuados se encuentran el dioxano, tetra-
hidrofurano, cloroformo y similares, a una temperatura entre
-70° y 60°C, durante 15 minutos a 18 horas.

5 El intermediario 2 se N-desbloquea después como se ha
descrito antes para formar el material de partida Ic. A par-
tir de Ic se prepara Ia por desbloqueo del grupo carboxilo:

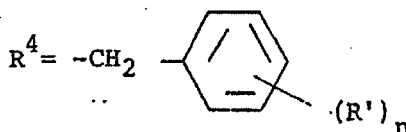


10 El material de partida Ia se obtiene conveniente y pre-
feriblemente cuando X es oxígeno y R⁴ es un grupo protector
del carboxilo o de bloqueo fácilmente separable (véase lo
anterior). El material de partida Ia se prepara por desbloqueo
15 siguiendo uno cualquiera de los diversos procedimientos cono-
cidos que incluyen la hidrólisis y la hidrogenación. Cuando
se emplean los grupos de bloqueo del carboxilo preferidos
(dados más adelante), el procedimiento de desbloqueo preferi-
do es la hidrogenación, donde la especie intermedia (Ic o 2)
20 en un disolvente como un alcohol inferior se hidrogena en
presencia de un catalizador de hidrogenación como paladio,
platino o sus óxidos.

25 En este aspecto, se observa que los "grupos de bloqueo"
R⁴ adecuados incluyen los grupos subgenéricos definidos ante-
riormente, como aralquilo, haloalquilo, alcanoiloxialquilo,
alcoxialquilo, alquenoilo, alquilo sustituido o aralcoxial-
quilo y también incluyen los alquilsililos, donde alquilo
contiene de 1 a 10 átomos de carbono. Por ejemplo, los "gru-
pos de bloqueo" R⁴ adecuados incluyen bencilo, fenacilo,
30 p-nitrobencilo, metoximetilo, tricloroetilo, trimetilsililo,

1 tributilestaño, p-metoxibencilo y benzhidrilo. Se prefieren
estos grupos de bloqueo porque en general se consideran co-
mo grupos de bloqueo fácilmente separables en el campo de
la cefalosporina y de la penicilina.

5 Los grupos de bloqueo del carboxilo preferidos, son ben-
cilo y bencilo sustituido:



donde n es 0-2 (n = 0, R' = H) y R' es alcoxilo inferior
o nitro.

15 Normalmente, la etapa final en la preparación de los
compuestos de esta invención es la reacción de N-acilación
antes descrita, III → I. Esta N-acilación es exactamente
igual a la descrita para el establecimiento de R^{2'} (estruc-
tura 1, supra) a excepción de que R^{2'} es genéricamente el
radical acilo R² antes descrito. Asimismo, la introducción
de R³, -COXR⁴ o R³ y -COXR⁴ puede ser efectuada después del
20 establecimiento de los radicales R¹ y R² sobre el nitrógeno
amínico de I para obtener nuevas realizaciones derivatizadas
de I; estas derivatizaciones se realizan exactamente como
se ha descrito para la preparación de Ia, Ib y Ic anterior-
mente.

25 Los productos de esta invención (I) forman una amplia va-
riedad de sales farmacológicamente aceptables con bases orgá-
nicas e inorgánicas; entre éstas se encuentran, por ejemplo,
las sales metálicas derivadas de hidróxidos, carbonatos o
bicarbonatos de metales alcalinos : alcalino-térreos y las
30 sales derivadas de aminas primari. secundarias o terciarias

1 como monoalquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, alca-
nolaminas inferiores, dialcanolaminas inferiores, alquilen-
diaminas inferiores, N,N-diaralquil-alquilen(inferior) diamina-
5 (inferior) amino-alcanoles inferiores, ácidos alcanólicos infe-
riores sustituidos con radicales amino, poliamino y guanídi-
no y aminas heterocíclicas nitrogenadas. Son ejemplos repre-
sentativos las sales derivadas de hidróxido sódico, carbona-
to sódico, bicarbonato sódico, carbonato potásico, hidróxi-
10 do potásico, carbonato cálcico, trimetilamina, trietilamina,
piperidina, morfolina, quinina, lisina, protamina, arginina,
procaína, etanolamina, morfina, bencilamina, etilendiamina,
N,N'-dibenciletildiamina, dietanolamina, piperazina, dime-
15 tilaminoetanol, 2-amino-2-metil-1-propanol, teofilina, N-me-
tilglucamina y similares. También pueden emplearse sales de
adición de ácido, v.g. con ácido clorhídrico, bromhídrico,
sulfúrico, nítrico, toluen-p-sulfónico y metanosulfónico,
en los casos donde el radical acilo contenga un grupo básico.

20 Las sales pueden ser monosales como la sal monosódica
obtenida tratando un equivalente de hidróxido sódico con un
equivalente del producto (I) y también disales mixtas. Estas
sales pueden obtenerse por tratamiento de un equivalente de
una base con un catión divalente, como hidróxido cálcico,
25 con un equivalente del producto (I). Las sales de esta inven-
ción son derivados no tóxicos y farmacológicamente aceptables
que pueden utilizarse como ingrediente activo en dosis unita-
rias farmacéuticas adecuadas. Asimismo, pueden combinarse con
otras drogas para formar composiciones con un amplio espectro
de actividad.

30 Los nuevos derivados de tienamicina de esta invención

1

son valiosas sustancias antimicrobianas activas contra diversos agentes patógenos Gram-positivos y Gram-negativos. Así, el ácido libre y especialmente sus sales, como las sales amónicas y metálicas, especialmente las sales de metales alcalinos y alcalino-térreos, son bactericidas útiles y pueden utilizarse para eliminar los patógenos susceptibles del equipo dental y médico, para separar microorganismos y para uso terapéutico en el hombre y en los animales. Para este último fin, pueden utilizarse las sales farmacológicamente aceptables con bases orgánicas e inorgánicas como las conocidas en este campo y utilizadas para la administración de penicilinas y cefalosporinas. Por ejemplo, pueden emplearse para este fin las sales como las de metales alcalinos y alcalino-térreos y las de aminas primarias, secundarias y terciarias. Estas sales pueden combinarse con vehículos sólidos o líquidos farmacéuticamente aceptables para formar dosis unitarias adecuadas como píldoras, tabletas, cápsulas, supositorios, jarabes, elixires y similares, que pueden prepararse de acuerdo con procedimientos muy conocidos en este campo.

5

10

15

20

25

30

Los nuevos compuestos son valiosos antibióticos activos contra diversas bacterias Gram-positivas y Gram-negativas y, por consiguiente, encuentran aplicación en medicina humana y veterinaria. Los compuestos de esta invención, por lo tanto, pueden ser utilizados como drogas antibacterianas para el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias Gram-positivas o Gram-negativas, por ejemplo contra Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Bacillus subtilis, Salmonella typhosa, Pseudomonas y Bacterium proteus. Los agentes antibacterianos de esta invención pueden ser utilizados además como aditivos de los piensos de animales, para

1 preservar los alimentos y como desinfectantes. Por ejemplo,
pueden emplearse en composiciones acuosas a concentraciones
que oscilan entre 0,1 y 100 partes de antibiótico por millón
de partes de solución para destruir e inhibir el crecimiento
5 de las bacterias dañinas sobre el equipo dental y médico
y como bactericidas en aplicaciones industriales, por ejemplo
en las pinturas al agua y en el agua blanca de las fábricas
de papel para inhibir el crecimiento de las bacterias perju-
diciales.

10 Los productos de esta invención pueden utilizarse solos
o en combinación como ingrediente activo en una amplia varie-
dad de preparados farmacéuticos. Estos antibióticos y sus sa-
les correspondientes pueden emplearse en forma de cápsulas o
como tabletas, polvos, soluciones líquidas, suspensiones o
15 elixires. Pueden ser administrados por vía oral, intravenosa
o intramuscular.

Las composiciones se presentan preferiblemente en una
forma adecuada para su absorción por el tracto gastrointesti-
nal. Las tabletas y cápsulas para administración oral pueden
20 encontrarse en forma de dosis unitaria y pueden contener los
excipientes convencionales como agentes ligantes, por ejem-
plo jarabe, goma arábica, gelatina, sorbitol, tragacanto o
polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar,
almidón de maíz, fosfato cálcico, sorbitol o glicina; lubri-
25 cantes, por ejemplo estearato magnésico, talco, polietilen-
glicol y sílice; desintegrantes, por ejemplo almidón de pata-
ta o agentes humectantes aceptables como laurilsulfato sódico.
Las tabletas pueden ser recubiertas por métodos conoci-
dos en este campo. Los preparados líquidos orales pueden adop-
30 tar la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones acuosas

1 u oleosas, jarabes, elixires, etc o pueden presentarse como
producto seco, para su reconstitución con agua o con otros
vehículos adecuados antes de su uso. Estos preparados líqui-
5 dos pueden contener aditivos convencionales como agentes sus-
pensores, por ejemplo jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jara-
be de glucosa/azúcar, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboxi-
metilcelulosa, gel de estearato de aluminio o aceites comes-
tibles hidrogenados, por ejemplo aceite de almendras, aceite
de coco fraccionado, ésteres oleosos, propilenglicol o alco-
10 hol etílico; preservativos, por ejemplo p-hidroxibenzoatos
de metilo o propilo o ácido sórbico. Los supositorios contie-
nen las bases convencionales para supositorios, v.g. manteca
de cacao u otro glicérido.

15 Las composiciones para inyección pueden presentarse en
forma de dosis unitaria en ampollas o en envases de dosis
múltiples con un preservativo añadido. Las composiciones
pueden adoptar formas como suspensiones, soluciones o emul-
siones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener
agentes de formulación como agentes suspensores, estabilizan-
20 tes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente acti-
vo puede encontrarse en forma de polvo para su reconstitución
con un vehículo adecuado, v.g. agua estéril exenta de piró-
genos, antes de su uso.

25 Las composiciones también pueden prepararse en formas
adecuadas para su absorción a través de las membranas mucó-
sas de la nariz y de la garganta o de los tejidos bronquia-
les y pueden adoptar convenientemente la forma de pulveriza-
ciones o inhalaciones en polvo o líquidas, cápsulas, pinturas
para garganta, etc. Para la medicación de los ojos u oídos,
30 los preparados pueden presentarse como cápsulas individuales.

1 en forma líquida o semisólida o pueden utilizarse como gotas, etc. Las aplicaciones tópicas pueden formularse en bases hidrófobas o hidrófilas como ungüentos, cremas, lociones, pinturas, polvos, etc.

5 Asimismo, además de un vehículo, estas composiciones pueden contener otros ingredientes como estabilizantes, li-
gantes, antioxidantes, preservativos, lubricantes, agentes
suspensores, agentes modificadores de la viscosidad, agentes
saborizantes y similares. Además, también pueden incluirse
10 en la composición otros ingredientes activos para conseguir un espectro más amplio de actividad antibiótica.

Para veterinaria, la composición puede ser formulada, por ejemplo, como preparado intramamario en bases de acción prolongada o de liberación rápida.

15 La dosis a administrar depende en alto grado del estado del sujeto en tratamiento y del peso del huésped, de la vía y frecuencia de administración, siendo preferida la vía parenteral para las infecciones generalizadas y la vía oral para las infecciones intestinales. En general, una dosis oral diaria está constituida por unos 15 a 600 mg de ingrediente activo por kg de peso corporal del sujeto, en una o más aplicaciones al día. Una dosis diaria preferida para adultos humanos está comprendida aproximadamente entre 80 y
20 120 mg de ingrediente activo por kg de peso corporal.

25 Estas composiciones pueden ser administradas en varias formas de dosis unitarias como, por ejemplo, en dosis sólidas o líquidas ingeribles por vía oral. Las composiciones por dosis unitaria, ya sean líquidas o sólidas, pueden contener de 0,1 a 99 % de material activo, siendo el intervalo preferido de 10 a 60 % aproximadamente. Generalmente la composición
30

1 contiene alrededor de 15 a 1500 mg del ingrediente activo;
sin embargo, en general, es preferible emplear una dosis
comprendida entre unos 250 y 1000 mg. En la administración
parenteral, la dosis unitaria es habitualmente el compuesto
5 puro en una solución acuosa estéril ligeramente acidulada
o en forma de un polvo soluble destinado a la disolución.

Los siguientes ejemplos ilustran pero no limitan los
aspectos de producto, procedimiento, composición o método de
tratamiento de esta invención.

10 EJEMPLO 1

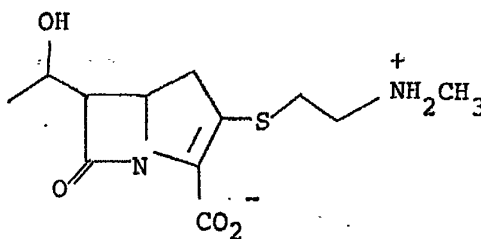
N-Etiltienamicina

Se disuelven 120 mg de tienamicina en una mezcla de 7 ml
de tampón de fosfato 0,1N a pH 7 y 3 ml de acetonitrilo. La
solución se ajusta a pH 9 por adición de solución de hidróxi-
15 do sódico 1N. Se añaden gota a gota 0,5 ml de fluorsulfonato
de etilo a lo largo de 8 minutos mientras se mantiene el pH
mediante un valorador automático. Al final de la reacción, la
mezcla se ajusta a pH 7, se diluye con 20 ml de agua y des-
pués se concentra rápidamente a presión reducida hasta 10 ml.
20 La dilución y concentración se repiten hasta reducir el conte-
nido de acetonitrilo y después la solución se cromatografía
en una columna (2 x 51 cm) de resina XAD-2. La columna se
eluye con agua, recogiendo fracciones de 27 ml. La tienamici-
na se recupera en las fracciones 18-30. Las fracciones de
25 producto combinadas se concentran hasta 10 ml y se liofilizan
para dar 14 mg (12 %) de N-etiltienamicina. El espectro de
RMN a 100 MHz presenta un triplete de NCH_2CH_3 a 1,3 δ , super-
puesto sobre el doblete de la cadena lateral CH_3CHOH de
igual intensidad. El espectro de masas después de silar
30 muestra un ion molecular a m/e 444, correspondiente al deri-

vado disilícico de la N-etiltienamicina.

EJEMPLO 2

Preparación de N-metil-tienamicina



Se disuelven 80 mg de N-tioformiltienamicina en 8 ml de tampón de fosfato 0,1N a pH 7 y se enfría en un baño de hielo. Después se añaden a la solución magnéticamente agitada 500 mg de níquel Raney desactivado (níquel Raney calentado a reflujo durante una hora en acetona) suspendidos en acetato de etilo. La mezcla se agita durante 3 minutos y el catalizador se separa de la solución. La solución de producto se cromatografía sobre Dowex 50 x 4 (ciclo Na⁺, 200-400 mallas, 53 cc) y se eluye con agua. El derivado de N-metiltienamicina eluye en 2-3 volúmenes de columna y se liofiliza para dar 8 mg de un sólido blanco.

UV (tampón de fosfato 0,1N, pH 7) λ_{max} : 298 nm.

IR (suspensión de Nujol): 1755 cm⁻¹ (β -lactama).

RMN (100 MHz, D₂O) δ : 1,29 (d, J = 6 Hz, CH₃-CH), 2,68 (s, NCH₃), 3,0-3,3 (m, -CH₂CH₂N, CH₂-CS), 3,42 (q, C₆H), 4,1-4,5 (m, C₅H, C₇H).

EJEMPLO 3

Sal sódica de N-acetil-N-etil-tienamicina

Una solución de 8,4 mg de N-etil-tienamicina en 7,5 ml de tampón de fosfato 0,1N a pH 7 se ajusta a pH 8,3 con una solución de hidróxido sódico 1N. Se añaden 0,1 ml de anhídrido acético y la solución se agita a la temperatura ambiente

1 durante 15 minutos, mientras se mantiene el pH a 8,3 median-
te un valorador automático. La mezcla de reacción se cromatografía en 15 ml de resina XAD-2, eluyendo con agua. El
5 producto presenta un máximo a los dos volúmenes de columna y las fracciones de producto combinadas (UV 84 ODU-a, λ_{max} 302 nm) se concentran y liofilizan para formar un polvo blanco, peso, 3,4 mg. Por electroforesis (50 V/cm, 20 minutos, pH 7) se obtiene una sola zona bioactiva a +3,5 cm.

EJEMPLO 4

Sal sódica de N-acetil-N-metiltienamicina

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 a excepción de que se utiliza una cantidad equivalente de N-metiltienamicina (Ejemplo 2) en lugar de la N-etiltienamicina del Ejemplo 3, se obtiene N-acetil-N-metil-tienamicina.

EJEMPLO 5

Ester bencílico de N-metiltienamicina

15 Se enfría a 0° una solución de 50 mg de N-metiltienamicina en 1 ml de agua y 1 ml de dioxano y se ajusta a pH 5 con ácido sulfúrico 1N. A lo largo de 5 minutos se añaden
20 37 mg de fenildiazometano en 0,5 ml de dioxano mientras se mantiene el pH a 5-5,5 mediante un valorador automático. La mezcla se diluye con 5 ml de agua y se extrae con éter. La fase acuosa se cubre con acetato de etilo, se enfría y se
25 ajusta a pH 2,5. El acetato de etilo se separa por centrifugación y la fase acuosa se ajusta a 0,48 con bicarbonato sódico y se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinan y evaporan y el producto se aísla por cromatografía preparativa en capa fina sobre gel de sílice, empleando como disolvente cloroformo/metanol 5:1.
30

EJEMPLO 6

Ester pivaloiloximético de N-metil-N-acetil-tienamicina

Una solución de 30 mg de la sal sódica de N-metil-N-acetiltienamicina y 25 mg de bromuro de pivaloiloximetilo en 0,2 ml de hexametilfosforamida se agita a 23°C durante una hora. Se añaden 5 ml de acetato de etilo y la mezcla se extrae sucesivamente con una solución acuosa de bicarbonato sódico, agua y una solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se seca y evapora a volumen reducido y se cromatografía en una placa de sílice de 1000 micras, 8" x 8" (20 x 20 cm), empleando una solución de cloroformo/metanol 5:1. La banda que contiene el éster pivaloiloximético de N-metil-N-acetiltienamicina se arranca y se eluye con acetato de etilo.

EJEMPLO 7

Hydrocloruro del éster 3-metil-2-butenílico de N-etil-N-acetiltienamicina

A una solución de 30 mg de N-etil-N-acetiltienamicina en 0,5 ml de alcohol 3-metil-2-butenílico se añaden 21 mg de dicitclohexilcarbodiimida. La solución se agita a 23°C durante una hora y después se filtra de dicitclohexilurea. El filtrado se evapora y el residuo se cromatografía en una placa de gel de sílice de 500 micras, 8" x 8" (20 x 20 cm), desarrollada con acetato de etilo/cloroformo 1:1.

Siguiendo el procedimiento anterior pero empleando metiltioetanol en lugar de 3-metil-2-butenol, se obtiene el éster metiltioetílico de N-etil-N-acetiltienamicina.

EJEMPLO 8

O,N-Diacetil-N-etiltienamicina

Se agregan 100 mg de N-etil-tienamicina a una mezcla

1 de 0,3 ml de anhídrido acético en 1 ml de piridina. La mez-
cla se deja reaccionar a 23°C durante 3 horas y después se
evapora a sequedad a vacío. El residuo sólido se disuelve
5 en agua y se cromatografía sobre 100 ml de resina XAD-2.
Después de eluir con agua, el producto se eluye con tetrahi-
drofurano al 10 %. Se combinan las fracciones que contienen
O,N-diacetil-N-etiltienamicina, se evaporan y se liofilizan.

EJEMPLO 9

Ester bencílico de N-etil-N-acetil-O-sulfo-tienamicina

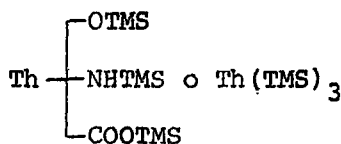
10 A una solución de 39 mg del éster bencílico de N-etil-
N-acetil-tienamicina en 0,3 ml de piridina se añaden 17 mg
de trióxido de azufre/piridina. La mezcla se agita a 25°C
durante 3 horas y el exceso de piridina se evapora a presión
reducida. El residuo se recoge en 5 ml de agua conteniendo
15 10 mg de bicarbonato sódico y se extrae una vez con acetato
de etilo. La solución acuosa se concentra a 2 ml y se cromatografía sobre 50 g de resina XAD-2. Se combinan las fraccio-
nes que contienen el éster bencílico de N-etil-N-acetil-O-
sulfo-tienamicina, se concentran y se liofilizan.

EJEMPLO 10

Sal sódica de N-etil-N-acetil-O-sulfo-tienamicina

20 Una solución de 24 mg del éster bencílico de N-etil-N-
acetil-O-sulfo-tienamicina en 1 ml de agua conteniendo 5 mg
de bicarbonato sódico se hidrogena en presencia de 20 mg de
25 óxido de paladio, a 23°C y 1 atmósfera de presión, durante
2 horas. El catalizador se separa por filtración y el filtra-
do se cromatografía sobre 20 g de resina XAD-2. Se combinan
las fracciones que contienen la sal sódica de N-etil-N-acetil-
O-sulfo-tienamicina, se concentran y liofilizan.

EJEMPLO 11



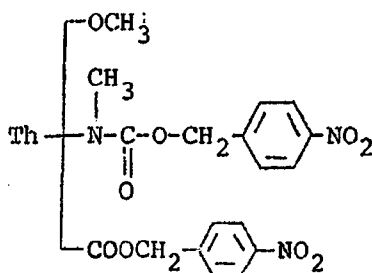
TMS = trimetilsililo.

Preparación de la tienamicina sililada

Se suspenden 80,0 mg de tienamicina en 40 ml de tetrahidrofurano en atmósfera de nitrógeno y se concentra a 10 ml, añadiendo 1,0 ml de hexametildisilazano y 300 µl de trimetilclorosilano. La mezcla se deja reaccionar durante 20 minutos a 25°C con intensa agitación. Después la suspensión se centrifuga para separar el cloruro amónico. El líquido que sobrenada se evapora hasta formar un aceite bajo una corriente de nitrógeno para que reaccione posteriormente.

EJEMPLO 12

Preparación del éster p-nitrobencílico de O,N-dimetil-N-(p-nitrobenciloxycarbonil) tienamicina



Etapa A

Sal de litio de N-metil-N-(p-nitrobenciloxycarbonil) tienamicina

A 220 mg de N-metil-tienamicina en 60 ml de agua a 0°C se añaden sucesivamente 579 mg de NaHCO₃, 60 ml de dioxano y después, con agitación, 1,1 equivalentes de cloroformiato de p-nitrobencilo a lo largo de 1,5 minutos. La mezcla se deja reaccionar durante 10 minutos y después se extrae tres veces con éter etílico frío. La electroforesis (tampón de

1 fosfato 0,05M, pH 7, 50 V/cm, 20 minutos) no indica la pre-
sencia de N-metil-tienamicina libre. El extracto acuoso se
ajusta a pH 2,2, con una solución de H_3PO_4 1M y se extrae
5 tres veces con acetato de etilo. El extracto en acetato de
etilo se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se ex-
trae de nuevo con LiOH 0,1N a pH 8,2. El pH final se ajus-
ta a 7,0 con H_3PO_4 1M y la muestra se liofiliza.

Etapa B

10 Ester p-nitrobencílico de N-metil-N-(p-nitrobenciloxicarbo-
nil) tienamicina

Se agita durante 3 horas a 25°C una mezcla de 295 mg
de la sal de litio de p-nitrobenciloxycarbonil-N-metil-tiena-
micina y 0,4 g de bromuro de p-nitrobencilo en 3 ml de hexa-
15 metilfosforamida. La solución se diluye con 50 ml de aceta-
to de etilo y se extrae sucesivamente con 3 porciones de
agua, tampón de fosfato a pH 7 y solución saturada de clo-
ruro sódico. La fase orgánica se seca sobre sulfato magné-
sico y se evapora a 5 ml haciendo que cristalice el produc-
to. Los cristales se recogen y se lavan con acetato de etilo.

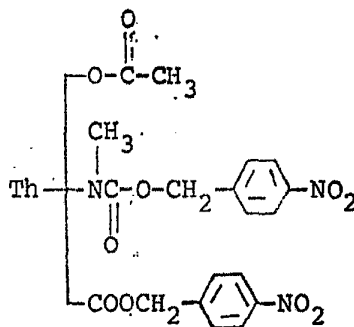
20 Etapa C

Ester p-nitrobencílico de O,N-dimetil-N-(p-nitrobenciloxicar-
bonil) tienamicina

25 A una solución de 135 mg del éster p-nitrobencílico de
N-metil-N-p-nitrobenciloxycarbonil-tienamicina en 50 ml de
cloruro de metileno a 0°C se añaden con intensa agitación
0,5 ml de ácido fluobórico 0,006M en una mezcla 3:1 de
éter/cloruro de metileno, seguidos inmediatamente de una so-
lución 0,6M fría de diazometano en cloruro de metileno. El
diazometano se decolora en 1 minuto. La solución se extrae
30 con 10 ml de tampón de fosfato 0,1N, pH 7, se seca y se eva-

1 pora a volumen reducido. La solución se aplica sobre dos
placas de gel de sílice de 1000 micras, 8" x 8" (20 x 20 cm)
que se desarrollan con acetato de etilo/cloroformo 3:1. La
5 banda que contiene el éster p-nitrobencílico de la O,N-dime-
til-N-(p-nitrobenciloxicarbonil) tienamicina se eluye con
acetato de etilo y el producto se recupera por evaporación
del eluato.

EJEMPLO 13

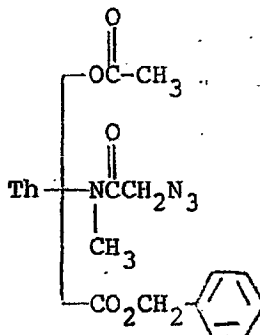


Preparación del éster p-nitrobencílico de O-acetil-N-metil-
N-(p-nitrobenciloxicarbonil) tienamicina

20 A una solución de 50 mg del éster p-nitrobencílico de
N-metil-N-(p-nitrobenciloxicarbonil) tienamicina en 0,5 ml
de piridina se añaden 0,16 ml de anhídrido acético. La mez-
cla se deja reaccionar a 25°C durante 3 horas y después se
evapora a sequedad a vacío. El residuo sólido se disuelve en
cloroformo y se cromatografía en una placa de gel de sílice
25 de 1000 micras, 8" x 8" (20 x 20 cm) en acetato de etilo/clo-
roformo 3:1, dando el éster p-nitrobencílico de O-acetil-N-
metil-N-(p-nitrobenciloxicarbonil) tienamicina.

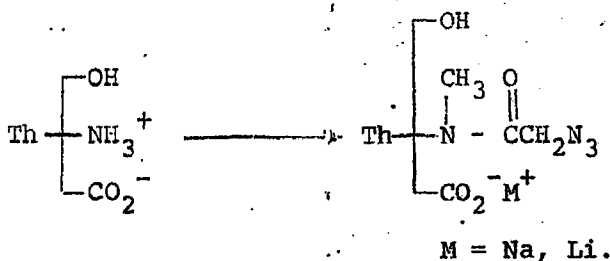
EJEMPLO 14

Preparación del éster bencílico de la O-acetil-N-metil-N-azidoacetil-tienamicina



Etapa A

Preparación de las sales de sodio (I) y litio (II) de N-metil-N-azidoacetil-tienamicina

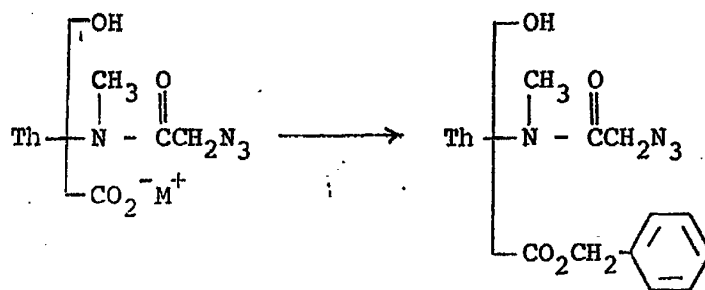


(I) Se disuelven 48 mg de N-metil-tienamicina en 10 ml de agua fría y se mantiene a 0°. A la solución se añaden 147 mg (17,6 milimoles) de bicarbonato sódico y 10 ml de dioxano. Se agregan a la solución, durante un periodo de 2 minutos, 60 mg (0,50 milimoles) de cloruro de azidoacetilo. La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos, después se neutraliza a pH 7,0 con ácido fosfórico al 30 % y se transfiere a un embudo de separación. La solución se extrae dos veces con 50 ml cada vez de éter. La capa acuosa se concentra a 5 ml y después se carga en una columna cambiadora de ion Dowex AG-50 x 8 (forma sódica), controlada por ultravioleta. Las fracciones deseadas se combinan y liofilizan.

1 (II) Se disuelven 76,2 mg de N-metil-tienamicina en
10 ml de agua fría y se mantiene a 0°C. A la solución se
añaden 0,6 ml de una solución 1,0N de hidróxido de litio y
5 10 ml de dioxano. Después de agitar durante 1 minuto, se
añaden a lo largo de 2 minutos 33,6 mg (0,28 milimoles) de
cloruro de azidoacetilo. La mezcla de reacción se agita du-
rante 1 minuto más y después se neutraliza a pH 7,0 con áci-
do fosfórico al 30 %. Después de extraer con éter, la solu-
ción acuosa se concentra a 5 ml y se carga en la columna
10 cambiadora de ion de Dowex AG-50 x 8 (forma lítica). Las
fracciones deseadas se combinan y liofilizan.

Etapa B

Preparación del éster bencílico de N-metil-N-azidoacstil-
tienamicina



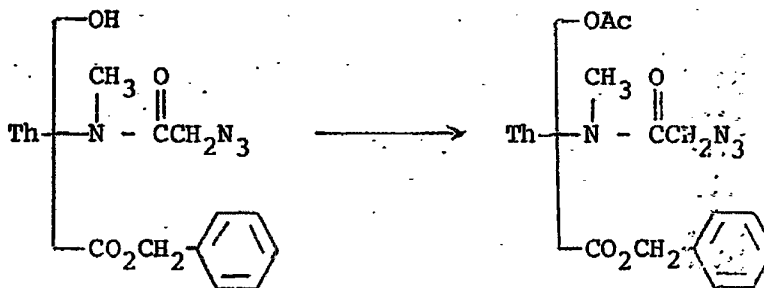
25 Se agitan 3,0 mg de la sal de litio de N-metil-N-azido-
acetil-tienamicina con 1,0 ml de hexametilfosforamida (HMPA)
y 30 mg (0,21 milimoles) de bromuro de bencilo, durante 30
minutos. Después la mezcla de reacción se diluye con 5 ml de
acetato de etilo y se lava bien con agua. Se separa la capa
orgánica y se seca sobre sulfato sódico. El producto se aisla
por cromatografía en capa fina de gel de sílice.

30

1 Etapa C.

Preparación del éster bencílico de la O-acetil-N-metil-N-azidoacetil-tienamicina

5



10

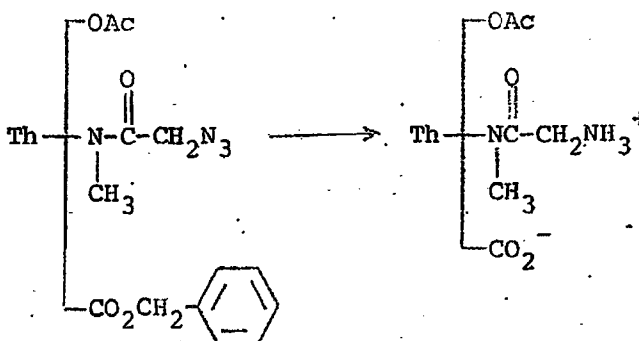
Se disuelven 30 mg del éster bencílico de la N-metil-N-azidoacetil-tienamicina en 0,5 ml de piridina. A la solución se agregan 0,2 ml de anhídrido acético. La mezcla se mantiene a la temperatura ambiente durante 40 minutos. La solución se diluye con 1 ml de acetato de etilo y se lava con agua de hielo. Se separa la capa orgánica y se seca sobre sulfato sódico. El producto deseado se aísla por cromatografía en capa fina de gel de sílice.

16

EJEMPLO 15

Preparación de O-acetil-N-metil-N-glicil-tienamicina

20



25

Se disuelven 5,0 mg del éster bencílico de O-acetil-N-metil-N-azidoacetil-tienamicina en 0,3 ml de dioxano. La solución se agrega a un matraz de hidrogenación que contiene 20 mg de paladio (de óxido de paladio) y 0,5 ml de dioxano al

30

1 50 % en agua y se sacude bajo 45 psi ($3,1 \text{ kg/cm}^2$) de hidrógeno durante 10 minutos, a 25°C . El catalizador se separa por filtración. Después de extraer con éter, la solución se liofiliza para dar el producto deseado.

5

EJEMPLO 16

Preparación de sal sódica de N-metil-N-(p-metoxibenciloxibonil) tienamicina

10 A 20 mg de N-metil-tienamicina en 5 ml de agua a 0°C se añaden 105 mg de bicarbonato sódico, 5 ml de dioxano y después, gota a gota y agitando a lo largo de 1 minuto, 10 equivalentes de cloroformiato de p-metoxibencilo. Al cabo de 15 minutos el pH se ajusta a 7,5 con H_3PO_4 1M y la solución se extrae tres veces con éter. La fase acuosa se ajusta después a pH 2,2 a 0°C y se extrae tres veces con acetato de etilo. El acetato de etilo se seca rápidamente sobre sulfato magnésico, se filtra y se extrae con 7,5 ml de una solución acuosa de bicarbonato sódico 0,01M. Se liofiliza el extracto para dar el producto en forma de polvo ligero.

15

EJEMPLO 17

Preparación de los ésteres metílico y bencílico de la N-metil-

N-bromoacetil-tienamicina

Etapa A: N-Metil-N-bromoacetil-tienamicina

20 A una solución enfriada de 28,8 mg de N-metil-tienamicina y 0,3 g de bicarbonato sódico en 10 ml de agua y 8 ml de dioxano se añade con agitación una solución de 0,25 g de anhídrido bromoacético en 2 ml de dioxano, durante un periodo de 20 minutos. El pH se mantiene a 8,0. La mezcla se agita durante 5 minutos más y después se cubre con 10 ml de éter y se ajusta el pH a 7 por adición de ácido fosfórico al 8 %. Se separa la capa etérea y la capa acuosa se extrae

25

30

1 de nuevo dos veces con éter. Se evapora la capa acuosa a
presión reducida hasta 0,5 ml, se diluye a 2 ml con agua y
se agrega sobre 50 ml de resina XAD-2. La columna se eluye
5 con agua. Se desprecian los 80 ml primeros y después se re-
cogen los 100 ml siguientes. Se cambia el disolvente a te-
trahidrofurano al 10 % y se recogen otros 100 ml. Los elua-
tos combinados se ajustan a pH 7, se evaporan a 5 ml bajo
presión reducida y después se liofilizan para dar la sal só-
dica de N-metil-N-bromoacetil-tienamicina.

10 Etapa B

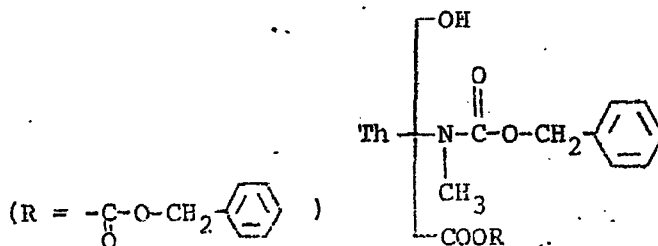
Esteres metílico y bencílico de N-metil-N-bromoacetil-tiena-
micina

15 Una solución acuosa de la sal sódica se cubre con ace-
tato de etilo a 0°C y se ajusta a pH 2. Se separa la fase
de acetato de etilo y la fase acuosa se extrae con acetato
de etilo. Las eluciones combinadas de acetato de etilo se
secan sobre sulfato magnésico y después se tratan con una
solución de diazometano. Se evaporan los disolventes y el
residuo se cromatografía sobre una placa de gel de sílice
20 sobre acetato de etilo/cloroformo 2:1.

El éster bencílico correspondiente se prepara de forma
similar a partir de fenildiazometano.

EJEMPLO 18

25 Preparación de N-metil-N-benciloxicarbonil-tienamicina y
anhídrido del ácido bencilcarbónico de N-metil-N-benciloxi-
carbonil-tienamicina



1 Se enfría a -8°C , en un baño de metanol y hielo, una
solución de 16,6 mg de N-metil-tienamicina en 4 ml de tam-
pón de fosfato 0,05M a pH 7 y 2 ml de dioxano, en un matraz
5 de 3 bocas provisto de agitador, termómetro, electrodo de
pH y la punta dispensadora de un valorador automático. El
pH se lleva a 8,2 por adición de hidróxido sódico 0,2N en
dioxano acuoso al 50 % y se añade una solución de 0,015 ml
de cloruro de carbobenciloxycarbonilo en 2 ml de cloroformo.
10 La mezcla se agita a -6°C , pH 8,2, durante 10 minutos y
después se cubre con éter y se ajusta el pH a 7 por adición
de ácido clorhídrico 1N. Las capas se separan por centrifuga-
ción y la fase acuosa se extrae de nuevo dos veces con éter.
La fase acuosa se cubre con acetato de etilo y se acidula a
15 pH 2. Se separa el acetato de etilo y la capa acuosa se ex-
trae de nuevo con acetato de etilo. Los extractos combinados
de acetato de etilo se lavan con solución saturada de clo-
ruro sódico, se secan sobre sulfato magnésico y se filtran.
El filtrado se agita con agua y el pH se lleva a 7 por adi-
ción de solución diluída de bicarbonato sódico. Se separa
20 la fase acuosa y se liofiliza dando la sal sódica de la N-
metil-N-benciloxycarbonil-tienamicina. Los extractos etéreos
de la mezcla de reacción contienen el producto deseado, anhí-
drido del ácido bencilcarbónico de la N-metil-N-benciloxi-
carbonil-tienamicina.

EJEMPLO 19

N-Alil-N-bencenosulfonil-tienamicina

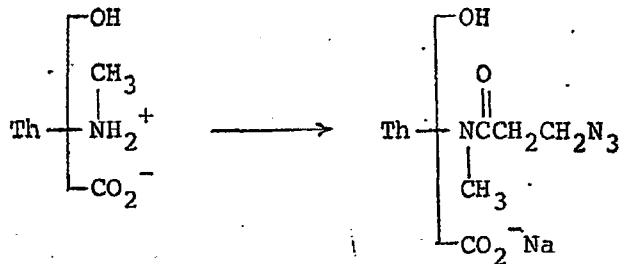
30 Se disuelven 52 mg de N-alil-tienamicina en 25 ml de
tampón de fosfato 0,1N, pH 7, y se agita magnéticamente en
un baño de hielo. El pH se ajusta a 8,2 con NaOH 2,5N emplean-
do una bureta dispensadora automática y se añaden de una so-

1 la vez 227. μ l (226 μ moles) de cloruro de bencenosulfonilo
en 500 ml de p-dioxano. El pH se mantiene a 8,2 (empleando
la bureta automática) durante 30 minutos y después se ajusta
a 7,0 con solución acuosa diluida de ácido fosfórico. La so-
5 lución reaccionante se concentra a 15 ml y se cromatógrafía
sobre 50 cc de resina XAD-2. La columna se eluye con agua
y después con tetrahidrofurano acuoso al 10 % que eluye el
producto. El eluato en tetrahidrofurano al 10 % se concen-
tra hasta un tercio de su volumen y se liofiliza para dar
10 el producto deseado.

EJEMPLO 20

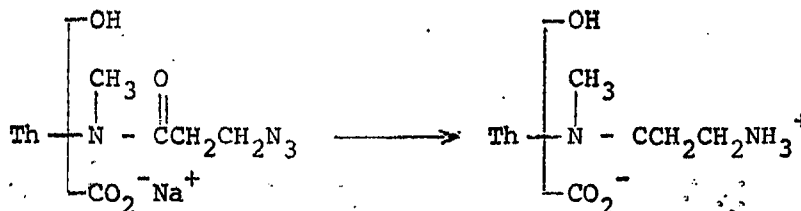
Preparación de N-metil-N-(N'-acetimidoil- β -alanil) tienamicina

Etapa A: N-(β -Azidopropionil) tienamicina



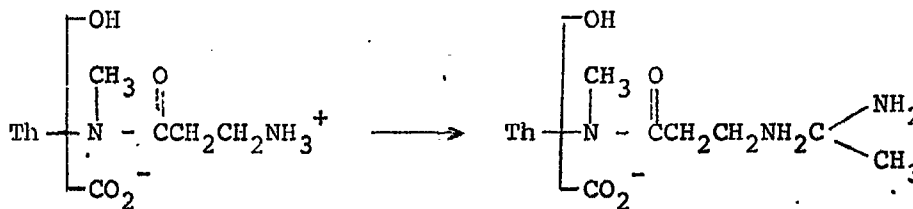
20 Se disuelven 184 mg de N-metil-tienamicina en 30 ml de
agua y se mantiene a 0°C. A la solución se añaden 0,52 g
de bicarbonato sódico, 30 ml de dioxano y 163 mg de cloruro
de β -azidopropionilo. La mezcla se agita durante 15 minutos,
se neutraliza con H_3PO_4 al 30 % y se extrae con éter. La
25 capa acuosa se separa y se concentra a 5 ml. El producto
crudo se cromatógrafía sobre una columna cambiadora de ion
de Dowex 50 W x 8 (forma sódica) (1" x 10", 2,5 x 25 cm).
La columna se eluye con agua para obtener el producto de-
seado.

1 Etapa B: N-Metil-N-(β-alanil) tienamicina



10 Una solución acuosa de 40 mg de N-metil-N-(β-azidopropionil) tienamicina en 20 ml de agua se hidrogena bajo una atmósfera de hidrógeno en presencia de 200 mg de paladio a 25°C, durante 40 minutos. La solución resultante de pH 9,0 se neutraliza con H₃PO₄ al 30 % y se filtra para separarla del catalizador. La mezcla se cromatografía en una columna cambiadora de ion Dowex 50W x 8 (forma sódica) (1" x 10", 2,5 x 25 cm) y la columna se eluye con agua para obtener el producto deseado.

15 Etapa C: N-Metil-N-(N'-acetimidóil-β-alanil) tienamicina



25 Una solución acuosa de 125 mg de N-metil-N-(β-alanil) tienamicina en 15 ml de agua se mantiene a 0°C y pH 8,5 mediante adición de NaOH 2,5N mientras se agregan poco a poco a la solución, a lo largo de 10 minutos, 350 mg de hidrocloreuro de acetimidato de O-acilo. La mezcla se agita durante una hora, después se neutraliza con HCl 2,5N y se concentra a 15 ml. La solución se cromatografía en una columna de Dowex 50W x 8 (forma sódica) (1" x 10", 2,5 x 25 cm), eluyen do con agua. Se combinan y liofilizan las fracciones que con tienen el producto deseado.

1

EJEMPLO 21

Preparación de sal sódica de N-metil-N-(bromo-t-butiloxicar-
bonil) tienamicina

5

Una solución de 190 mg de N-metil-tienamicina en 15 ml de tampón de fosfato 0,1M a pH 7,0 y 15 ml de dioxano se mantiene a 0°C. La solución se ajusta y mantiene a pH 8,5-9,0 con NaOH 1N mientras se agregan a la misma, durante un periodo de 5 minutos, 480 mg de cloroformiato de bromo-t-butilo. La mezcla se agita durante 30 minutos, después se neutraliza a pH 7,0 con HCl 1N y se extrae con éter. Se separa la capa acuosa, se concentra a 10 ml y se cromatografía sobre una columna Dowex 50 x 8 (forma sódica) (1,5" x 10", 3,8 x 25 cm), que se eluye con agua para dar el producto deseado.

10

15

EJEMPLO 22

Preparación del éster p-nitrobencílico de N-metil-N-acetil-
tienamicina

20

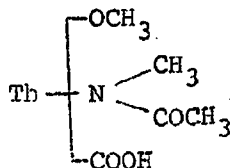
Se agitan 100 mg de la sal sódica de N-metil-N-acetil-tienamicina a 25°C con 300 mg de bromuro de p-nitrobencilo en 2 ml de hexametilfosforamida, durante una hora. La mezcla se diluye con 10 ml de acetato de etilo y después se lava bien con agua. La capa orgánica se separa, se seca sobre sulfato sódico y se cromatografía sobre dos placas de capa fina de gel de sílice GF de 250 micras, empleando acetato de etilo como disolvente, para obtener el producto deseado.

25

EJEMPLO 23

Preparación de O,N-dimetil-N-acetil-tienamicina

30



1 Etapa A: Ester p-nitrobencílico de O,N-dimetil-N-acetil-tienamicina

5 A una solución de 135 mg de éster p-nitrobencílico de N-metil-N-acetil-tienamicina en 50 ml de cloruro de metileno a 0°C se añaden con intensa agitación 0,5 ml de ácido fluobórico 0,006M en una mezcla 3:1 de éter y cloruro de metileno, seguidos inmediatamente por 10 ml de una solución enfriada de diazometano 0,6M en cloruro de metileno. El diazometano se decolora en 1 minuto. La solución se extrae con 10 ml de tampón de fosfato 0,1N, pH 7, se seca y evapora a volumen reducido. La solución se aplica a dos placas de gel de sílice de 1000 micras, 8" x 8" (20 x 20 cm), que se desarrollan con acetato de etilo/cloroformo 3:1, dando el éster p-nitrobencílico de O,N-dimetil-N-acetil-tienamicina.

15 Etapa B: O,N-Dimetil-N-acetil-tienamicina

20 Una solución de 20 mg del éster p-nitrobencílico de O,N-dimetil-N-acetil-tienamicina en 2 ml de tetrahidrofurano y 1 ml de etanol se hidrogena a 50 psig (3,5 kg/cm² manométricos) y 23°C, en presencia de 20 mg de óxido de platino durante 2,5 horas. Se filtra el catalizador y se agrega al filtrado 1 ml de tampón de fosfato 0,1N, pH 7. La solución se evapora a presión reducida hasta 2 ml y la mezcla se recoge en 5 ml de agua y 5 ml de acetato de etilo y se centrifuga. Se separa la capa de acetato de etilo y la capa acuosa se extrae de nuevo con acetato de etilo y con éter y después se filtra a través de Celite. La solución acuosa se aplica a una columna de 20 ml de resina XAD-2. La columna se eluye primero con agua y después con tetrahidrofurano al 10 %. El eluato de tetrahidrofurano se concentra y liofiliza para dar el sal sódica de O,N-dimetil-N-acetil-tienamicina

25

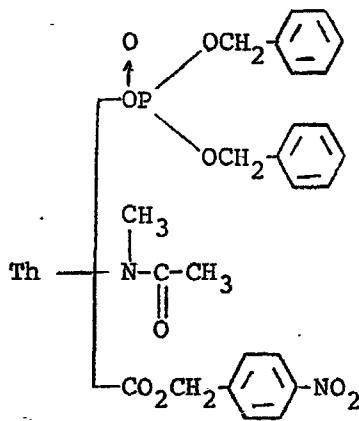
30

1 prácticamente pura.

EJEMPLO 24

Preparación del éster p-nitrobencílico de O-dibencilfosforil-N-metil-N-acetil-tienamicina

5



10

Etapa A:

15

A una solución de 50 mg del éster p-nitrobencílico de N-metil-N-acetil-tienamicina en 5 ml de tetrahidrofurano a 3°C se añaden 30 mg de fosfoclorurato de dibencilo, seguido de 14 µl de trietilamina. La mezcla se agita a 25°C durante 2 horas y después el tetrahidrofurano se separa a vacío. El residuo se recoge en cloruro de metileno y se lava con agua. La solución de cloruro de metileno se seca sobre sulfato magnésico y se evapora. El residuo se cromatografía en gel de sílice para dar el éster p-nitrobencílico de O-dibencilfosforil-N-metil-N-acetil-tienamicina.

20

25

30

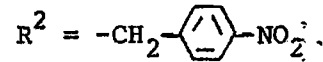
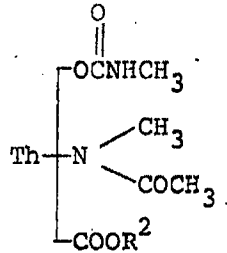
1

EJEMPLO 25

Preparación del éster p-nitrobencílico de O-(metilcarbamoil)-

N-metil-N-acetil-tienamicina

5



10

Se agita a 23°C durante 18 horas una solución de 20 mg del éster p-nitrobencílico de N-metil-N-acetil-tienamicina y 20 mg de isocianato de metilo en 5 ml de cloruro de metileno. Se evapora el disolvente y el residuo se extrae con hexano. El residuo insoluble en hexano se cromatografía en gel de sílice dando el éster p-nitrobencílico de O-(metilcarbamoil)-N-metil-N-acetil-tienamicina prácticamente puro.

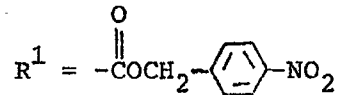
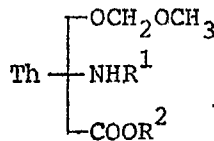
15

EJEMPLO 26

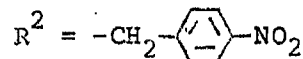
Preparación del éster p-nitrobencílico de O-(metoximetil)-N-

metil-N-acetil-tienamicina

20



25



Etapa A:

30

Se enfría a -78°C una solución de 58 mg del éster p-nitrobencílico de N-metil-N-acetil-tienamicina en 5 ml de THF y 1,0 ml de HMPA. A esta solución se añaden con agitación

1 0,1 ml de una solución 2N de fenil-litio, seguido inmedia-
tamente de la adición de 0,2 ml de éter metilclorometílico.
La mezcla se deja calentar a 25°C durante una hora. Se aña-
den 25 ml de cloruro de metileno y la solución se extrae
5 con 25 ml de tampón de fosfato 0,1N, pH 7 y cuatro veces con
25 ml de agua cada vez. La solución de cloruro de metileno
se evapora y el residuo se tritura con hexano. El residuo
insoluble en hexano se cromatografía sobre gel de sílice,
dando el éster p-nitrobencílico de O-metoximetil-N-metil-N-
10 acetil-tienamicina:

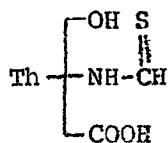
EJEMPLO 27

Preparación del éster bencílico de O-metil-N-metil-N-acetil-tienamicina

15 Se enfría 0°C una solución de 5 mg del éster bencílico
de N-metil-N-carbobenciloxi-tienamicina en 0,3 ml de cloru-
ro de metileno y se añaden 0,1 ml de una solución 0,006M de
ácido fluobórico en una mezcla 5:1 de éter y cloruro de me-
tileno, seguido inmediatamente de 0,5 ml de diazometano
0,1M en cloruro de metileno. La solución se decolora en
20 1 minuto. La mezcla se agita con éter y tampón de fosfato a
pH 7 y la fase etérea se evapora. El residuo se cromatogra-
fía en placas de 2 x 8" (5 x 20 cm) de sílice de 250 micras
en acetato de etilo al 35 % en cloroformo, dando el produc-
to deseado.

EJEMPLO 28

Preparación de N-tioformil-tienamicina



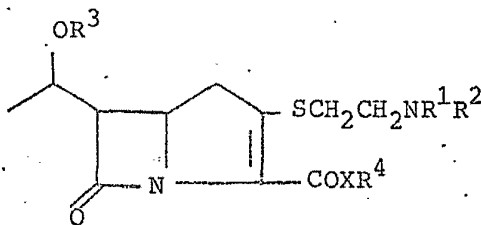
25
30 En 9 ml de diclorometano contenidos en un matraz tapado,
bajo una presión positiva de n^o 5, se disuelve la tienam

1 micina sililada $\{Th(TMS_3)\}$, obtenida a partir de 100 mg de
tienamicina, Ejemplo 11 . A la solución magnéticamente agi-
tada se agrega una solución de 60 μ l de trietilamina en 1 ml
de diclorometano. A continuación se añaden 100 μ l de tiofor-
5 miato de etilo, Al cabo de una hora, la solución reaccionan-
te se agrega rápidamente sobre 20 ml de una solución agitada
de tampón de fosfato 0,1M, pH 4. La mezcla se agita durante
5 minutos y el pH se ajusta a 7,0 con NaOH 1N. Se separa
la fase acuosa, se lava dos veces con 20 ml cada vez de ace-
tato de etilo y se enfría en un baño de hielo. La solución
10 se cubre con 15 ml de acetato de etilo y el pH de la mezcla
agitada se ajusta a 3,5 con ácido fosfórico 1N. Se separa la
fase orgánica y la solución acuosa tamponada se lava dos ve-
ces con 15 ml cada vez de acetato de etilo. Las aguas de la-
vado combinadas de acetato de etilo se concentran hasta la
15 mitad de su volumen y se cubren con 10 ml de agua. Se agre-
ga bicarbonato sódico sólido hasta que el pH de la mezcla
es 7,0. Se separa la fase acuosa y se liofiliza para dar
la sal sódica de la N-tioformil-tienamicina.

20 EJEMPLO 29

Si siguiendo los procedimientos antes indicados, se obtie-
nen los siguientes compuestos de esta invención (Tabla I)
cuando el material de partida N-alquilado indicado se somete
a N-acilación con el reactivo adecuado para formar las espe-
25 cies representadas en la Tabla.

TABLA I



1
5
10
15
20
25
30

Com- puesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X
1	CH ₃	-CHO	H	Na	O
2	CH ₃	-C(=O)-OCH ₃	H	Na	O
3	CH ₃	-C(=O)-CH ₂ NH ₂	H	H	O
4	CH ₃	-C(=O)-CH(NH-CH ₃)-C(=NH)-H	H	H	O
5	CH ₃	-C(=O)-N(CH ₃)-H	H	Na	O
6	CH ₃	-C(=O)-CH ₂ Cl	H	Na	O
7	CH ₃	-C(=O)-CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H	O
8	CH ₃	-C(=O)-CH ₂ CH=CH ₂	H	Na	O
9	CH ₃	-C(=O)-CH ₂ -N=C(NH ₂)-H	H	H	O
10	CH ₃	-C(=O)-CH ₂ -N=C(NH)(NH ₂)-H	H	H	O
11	CH ₃	-C(=O)-CH ₂ N(CH ₃) ₃	H	-	O

TABLA I (continuación)

1

5

10

15

20

25

30

Com- puesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X
12	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{-C-O-CH}_2\emptyset \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	H	Na	O
13	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{-C-CF}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	H	Na	O
14	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{-C-C}\equiv\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	H	Na	O
15	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{-C-S-CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	H	Na	O
16	CH ₃	-CHO	-CHO	Na	O
17	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{-C-CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{-C-CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	$\text{-CH}_2\text{O-C(CH}_3)_3$	O
18	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{-C-CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{-C-CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	K	O
19	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{-C-CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	-SO ₃ Na	Na	O
20	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{-C-CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	PO ₃ HNa	Na	O
21	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{-C-CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{-C-NHCH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	K	O
22	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{-C-CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	-CH ₂ OCH ₃	Na	O
23	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{-C-CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	H	$\begin{array}{c} \text{H CH}_3 \\ \\ \text{-CH}_2\text{-C-C-CH}_3 \end{array}$	O
24	CH ₃	-CHO	H	$\text{-CH}_2\text{O-C(CH}_3)_3$	O

TABLA I (continuación)

Com- puesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X
25	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \diagup \\ \text{-C-CH}_2\text{-S-C} \\ \parallel \quad \diagdown \\ \text{O} \quad \text{NH}_2 \end{array}$	H	H	O
26	CH ₃	-CHO	SO ₂ NH ₂	Na	O
27	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{-C-CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	CH ₃	Na	O
28	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{-C-CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	CH ₃	$\text{-CH}_2\text{OC-C(CH}_3\text{)}_3 \\ \parallel \\ \text{O}$	O
29	C ₂ H ₅	$\begin{array}{c} \text{-C-CH}_2\text{NH}_2 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	H	H	O
30	C ₂ H ₅	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{-C-CH}_2\text{-N-C=NH} \\ \parallel \quad \\ \text{O} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	H	H	O
31	C ₂ H ₅	$\begin{array}{c} \text{-C-O-CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	H	Na	O
32	C ₂ H ₅	$\begin{array}{c} \text{-C-NH-CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \quad \text{H} \\ \\ \text{H} \end{array}$	H	Na	O
33	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{-C-N-CH}_3 \\ \parallel \\ \text{S} \end{array}$	H	Na	O
34	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{-C-H} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array}$	H	Na	O
35	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{-C-H} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array}$	H	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	O
36	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{-C-N-C-NH}_2 \\ \parallel \quad \quad \parallel \\ \text{O} \quad \text{H} \quad \text{N} \\ \quad \quad \quad \text{H} \end{array}$	H	H	O
37	CH ₃	-CHO	H	-CH ₂ ϕ-NO ₂	O

30

TABLA I (continuación)

Com- puesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X
38	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{ONa} \\ \diagup \\ \text{P} \\ \diagdown \\ \text{OCH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	H	Na	O
39	-CH ₂ CH=CH ₂	$\begin{array}{c} \text{-C-CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	H	Na	O
40	-CH ₂ Ø	-CHO	H	Na	O

EJEMPLO 30

Preparación de composiciones farmacéuticas

Se prepara una dosis unitaria mezclando 120 mg de N-metil-N-acetil-tienamicina con 20 mg de lactosa y 5 mg de estearato magnésico e introduciendo los 145 mg de mezcla en una cápsula de gelatina n° 3. Análogamente, empleando más ingrediente activo y menos lactosa, pueden introducirse otras dosis en cápsulas de gelatina n° 3 y si fuera necesario mezclar más de 145 mg de ingredientes, también pueden prepararse cápsulas mayores o comprimidos y píldoras. Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la preparación de formulaciones farmacéuticas:

Tabletas	Por tableta
N-metil-N-acetil-tienamicina	125 mg
Almidón de maíz, Farmacopea de Estados Unidos	6 mg
Fosfato dicálcico	192 mg
Lactosa, Farmacopea de Estados Unidos	190 mg
Estearato magnésico	el resto/800 mg

El ingrediente activo se mezcla con el fosfato dicálcico, la lactosa y alrededor de la mitad del almidón de maíz. Después la mezcla se granula con 6 mg de pasta de alm-

1 dón de maíz al 15 % y se tamiza groseramente. Se seca a
45°C y de nuevo se tamiza a través de tamices del n°16. Se
agregan el resto del almidón de maíz y el estearato magné-
5 sico y la mezcla se comprime en tabletas de unas 0,5"
(12,7 mm) de diámetro, con un peso de 800 mg cada una.

Solución parenteral

<u>Ampollas</u>	<u>Por ampolla</u>
N-metil-N-acetil-tienamicina	500 mg
Diluyente: agua estéril para inyección	2 cc

10 Solución oftálmica

N-metil-N-acetil-tienamicina	100 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	5 mg
Agua estéril hasta	1 ml

15 Solución ótica

N-metil-N-acetil-tienamicina	100 mg
Cloruro de benzalconio	0,1 mg
Agua estéril hasta	1 ml

Ungüento tóxico

N-metil-N-acetil-tienamicina	100 mg
20 Polietilenglicol 4000, Farmacopea de Estados Unidos	400 mg
Polietilenglicol 400, Farmacopea de Estados Unidos	1,0 g

25 El ingrediente activo en las formulaciones anterior-
res puede ser administrado solo o en combinación con otros
ingredientes biológicamente activos como, por ejemplo, con
otros agentes antibacterianos como lincomicina, una penici-
lina, estreptomina, novobiocina, gentamicina, neomicina,
colistina y kanamicina o con otros agentes terapéuticos
como probenecid.

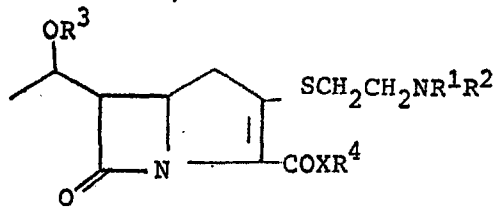
30 En resumen, la Patente de Invención que se solicita

1 deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de tienamicina, de fórmula estructural:

5



10

y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R¹ está seleccionado entre el grupo formado por los siguientes radicales sustituidos y no sustituidos: alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 10 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo y cicloalquilalquilo sustituidos en el anillo y no sustituidos, de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo y 1 a 6 átomos de carbono en la cadena alquímica; arilo de 6 a 10 átomos de carbono; aralquilo de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo y 1 a 6 átomos de carbono en la cadena alquímica; heteroarilo y heteroaralquilo monocíclicos y bicíclicos, de 4 a 10 átomos en el anillo de los que uno o más está seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre y 1 a 6 átomos de carbono en la cadena alquímica; y donde los sustituyentes del anillo o de la cadena están seleccionados entre cloro, bromo, yodo y flúor, azido, ciano, amino, mono-, di- y tri-alquilamino, donde el radical alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 6 átomos de

15

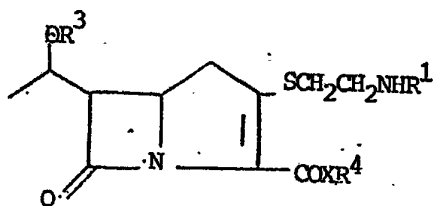
20

25

30

1 carbono, carboxilo, oxo, alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos
de carbono en el radical alcoxi, aciloxi de 2 a 10 átomos
de carbono, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo y dialquilcar-
bamoilo donde los grupos alquilo contienen de 1 a 4 átomos
5 de carbono, cianotio (-SCN) y nitro y R³ está seleccionado
entre hidrógeno, acilo, alquilo, arilo, aralquilo, alque-
nilo y alquinilo; R² es acilo; X es oxígeno, azufre o NR'
(R' es H o R⁴); R⁴ está seleccionado entre el grupo forma-
do por hidrógeno; alquilo de 1 a 10 átomos de carbono; fe-
nacio y fenacilo sustituido en el núcleo donde el susti-
tuyente es cloro, bromo, flúor o alquilo de 1 a 6 átomos
10 de carbono; alcoxialquilo donde el radical alcoxi es de ca-
dena abierta o cíclico y contiene de 1 a 6 átomos de carbo-
no y el radical alquilo contiene 1 a 6 átomos de carbono;
15 alcanoiloxialquilo de 2 a 12 átomos de carbono; haloalqui-
lo y perhaloalquilo donde el halógeno es cloro, bromo o
flúor y la cadena alquílica contiene 1 a 6 átomos de car-
bono; alquenilo de 2 a 10 átomos de carbono; alcoxicarbo-
niloxialquilo de 3 a 14 átomos de carbono; dialquilaminoa-
cetoxialquilo de 4 a 21 átomos de carbono; alcanoilamido-
20 alquilo de 2 a 13 átomos de carbono; aralquilo donde el ra-
dical alquilo contiene 1 a 3 átomos de carbono y el radi-
cal arilo 6 a 10 átomos de carbono; heteroaralquilo mono-
cíclico y bicíclico de 4 a 10 átomos en el anillo y 1 a 6
25 átomos de carbono en el radical alquilo, donde el heteroá-
tomo está seleccionado entre el grupo formado por oxígeno,
azufre o nitrógeno; aralquilo y heteroalquilo sustituidos
en el núcleo, donde el sustituyente está seleccionado entre
el grupo formado por cloro, fluor, bromo, yodo y alquilo
30 inferior de 1 a 6 átomos de carbono; alcanoiloxi inferior

1 de 1 a 6 átomos de carbono y alcoxi inferior de 1 a 6 áto
mos de carbono; heterociclilalquilo monocíclico y bicícli
co donde el heterociclo contiene 4 a 10 átomos y el hete
roátomo está seleccionado entre el grupo formado por óxi
3 geno, azufre o nitrógeno y el radical alquilo contiene de
1 a 6 átomos de carbono; arilo y arilo sustituido en el
núcleo, de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo y donde
el sustituyente del núcleo está seleccionado entre el gru
po formado por hidróxi, alquilo inferior de 1 a 6 átomos de
10 carbono, cloro, flúor, bromo y alquiltioalquilo de 2 a 12
átomos de carbono; cicloalquiltioalquilo de 4 a 12 átomos
de carbono; aciltioalquilo, donde el radical acido contie
ne 2 a 10 átomos de carbono y el radical alquilo contiene
1 a 6 átomos de carbono, cuyo procedimiento se caracteri
15 za porque consiste en hacer reaccionar un compuesto de fó
mula:

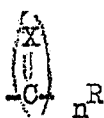


20 con un agente acilante seleccionado de manera que propor
cione el sustituyente R^2 .

25 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, don
de R^1 es alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, don
de los radicales R^3 y R^2 ($n=1$) están seleccionados entre el
grupo formado por hidrógeno (R^2 no es hidrógeno) y

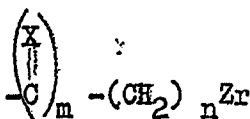
1



5

donde X es oxígeno o azufre; n es un número entero seleccionado entre 0 y 1; R es hidrógeno, amino, alquilamino; dialquilamino, alquilo, alquiltio, ariltio, alcoxi, ariloxi, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o bien los radicales R³ y R² (m=1) están seleccionados entre el grupo formado por:

10



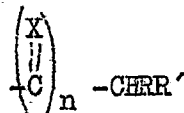
15

donde X es oxígeno o azufre; R es hidrógeno, amino, mercapto, hidroxilo, alquilamino, dialquilamino, alquilo, alquiltio, ariltio, alcoxi, ariloxi, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, acilcicloalquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

20

n es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3 o 4; m es un número entero seleccionado entre 0, y 1; Z es oxígeno, azufre, nitrógeno o carbonilo, con la excepción de que cuando Z es oxígeno, R no es mercapto ni hidrógeno; cuando Z es azufre, R no es amino ni hidroxilo y cuando Z es nitrógeno, R no es mercapto; o bien los radicales R³ y R² (n=1) están seleccionados entre el grupo formado por

25



30

donde X es oxígeno o azufre; n es un número entero seleccionado entre 0 y 1; R es hidrógeno, amino, mercapto, hidroxilo, alquilamino, dialquilamino, alquilo, alquiltio, ariltio, alcoxi, ariloxi, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; R' es amino, hidroxilo, azido, carbamilo, guanidino, aciloxi, halógeno,

1

sulfamino, tetrazolilo, sulfo, carboxi, carbalcoxi, fosfo-
no, alcoxi o alquiltio; con la excepción de que R y R' no
pueden ser ambos hidroxii, amino o mercapto; o bien los ra-
dicales R³ y R² están seleccionados entre el grupo formado
por:

5

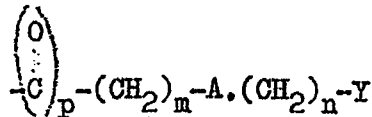


10

donde X es oxígeno o azufre; R es hidrógeno, amino, mer-
capto, hidroxii, alquilamino, dialquilamino, alquilo, al-
quiltio, ariltio, alcoxi, aralcoxi, alqueniilo, alquiniilo.
arilo, arálquilo, cicloalquilo, heteroarilo o heteroaral-
quilo; m y n son número enteros seleccionados independien-
temente entre 0 y 1; Y es O⁻M⁺; -NR₂ o R, donde M⁺ está se-
leccionado entre hidrógeno, cationes de metales alcalinos
y alcalino-térreos o bases orgánicas; Y' e Y'' están selec-
cionados independientemente entre el grupo formado por
O⁻M⁺, -NR₂ o R; Y' e Y'' pueden estar unidos entre si para
formar con los átomos de fósforo a los que están enlazados
ésteres y amidas cíclicos; o bien los radicales R³ y R²
(p=1) están seleccionados entre el grupo formado por:

15

20

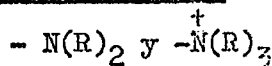


25

donde m y n son número enteros seleccionados entre 0 y 5 y
P es 0 o 1; A es O, NR' (R' es hidrógeno o alquilo inferior
de 1 a 6 átomos de carbono) o S o bien A representa un en-
lace sencillo; e Y está seleccionado entre los siguientes
grupos:

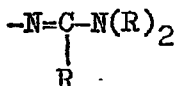
1) amino o amino sustituido:

30



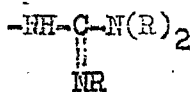
1 donde los significados de R están seleccionados independientemente entre hidrógeno; N(R')₂ (R' es hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono); alquilo inferior y alcoxilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono; alcox(i)inferior)alquilo(inferior), donde el radical alcox(i) inferior)alquilo(inferior) contiene 1 a 6 átomos de carbono y el radical alquilo 2 a 6 átomos de carbono; cicloalquilo y cicloalquilalquilo donde el radical cicloalquilo contiene 3 a 6 átomos de carbono y el radical alquilo 1 a 3 átomos de carbono; dos grupos R pueden estar unidos para formar junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados un anillo de 3 a 6 átomos;

2) amidino y amidino sustituido:



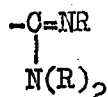
15 donde el significado de R está seleccionado independientemente entre el grupo formado por hidrógeno; N(R')₂ (R' es hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono); alquilo inferior y alcoxilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono; alcox(i)inferior)alquilo(inferior), donde el radical alcox(i) inferior)alquilo(inferior) contiene de 1 a 6 átomos de carbono y el radical alquilo de 2 a 6 átomos de carbono (cuando el radical alcox(i)inferior)alquilo(inferior) está unido al carbono, el radical alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono); cicloalquilo y cicloalquilalquilo donde el radical alquilo contiene 1 a 6 átomos de carbono; dos grupos R pueden estar unidos para formar junto con los átomos a los que están enlazados un anillo de 3 a 6 átomos;

3) guanidino y guanidino sustituido:



1 donde R es el definido en el apartado 2);

4) guanilo y guanilo sustituido:

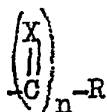


5 donde R es el definido en el epígrafe 2); /

5) heterociclos monicíclicos y bicíclicos nitrogenados (aromáticos y no aromáticos), de 4 a 10 átomos en el núcleo, donde el o los heteroátomos, además de nitrógeno, están seleccionados entre oxígeno y azufre.

10 4. Un procedimiento según la reivindicación 3, donde X en el radical COXR⁴ es oxígeno y R⁴ está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, metilo, t-butilo, fenacilo, p-bromofenacilo, pivaloiloximetilo, 2,2,2-tricloroetilo, alilo, 3-metil-2-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 15 bencilo, benzhidrilo, p-t-tubilbencilo, ftalidilo, fenilo, 5-indanilo, acetiltiometano, acetoximetilo, propioniloximetilo, metalilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 2-butenilo, acetoxiacetilmetilo, pivaloilacetilmetilo, dietilaminoetilo, dimetilaminoetilo, metoximetilo, p-acetoxibencilo, p-pivaloilbencilo, p-isopropoxibencilo, 5-indanilmetilo, benciloximetilo, metiltioetilo, dimetilaminoacetoximetilo, crotonolacton-3-ilo, acetamidometilo, acetiltioetilo, pivaloil- 20 tiometilo, metiltiometano.

25 5. Un procedimiento según la reivindicación 4, donde los radicales R³ y R² están seleccionados entre hidrógeno (R² no es hidrógeno) y

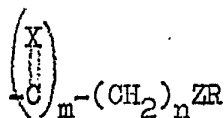


30 donde R está seleccionado entre el grupo formado por bencilo, p-hidroxibencilo, 4-amino-4-carboxibutilo, metilo,

1 cianometilo, 2-pentenilo, n-amilo, n-heptilo, etilo, 3- y
4-nitrobencilo, fenetilo, β, β -difeniletilo, metildifenil-
metilo, trifenilmetilo, 2-metoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo,
2,4,6-trimetoxifenilo, 3,5-dimetil-4-isoxazolilo, 3-butil-
5 5-metil-4-isoxazolilo, 5-metil-3-fenil-4-isoxazolilo, 3-(2-
clorofenil)-5-metil-4-isoxazolilo, 3-(2,6-diclorofenil)-5-
metil-4-isoxazolilo, D-4-amino-4-carboxibutilo, D-4-N-ben-
zoilamino-4-carboxi-n-butilo, p-aminobencilo, o-aminobenci-
lo, m-aminobencilo, p-dimetilaminobencilo, (3-piridil)me-
10 tilo, 2-etoxi-1-naftilo, 3-carboxi-2-quinoxalinilo, 3-(2,6-
diclorofenil)-5-(2-furil)-4-isoxazolilo, 3-fenil-4-isoxazo-
lilo, 5-metil-3-(4-guanidinofenil)-4-isoxazolilo, 4-guani-
dinometilfenilo, 4-guanidinometilbencilo, 4-guanidinobenci-
lo, 4-guanidinofenilo, 2,6-dimetoxi-4-guanidinofenilo, o-
15 sulfobencilo, p-carboximetilbencilo, p-carbamoilmetilben-
cilo, m-fluorbencilo, m-bromobencilo, p-clorobencilo, p-
metoxibencilo, 1-naftilmetilo, 3-isotiazolilmetilo, 4-iso-
tiazolilmetilo, 5-isotiazolilmetilo, guaniltiometilo, 4-pi-
ridilmetilo, 5-isoxazolilmetilo, 4-metoxi-5-isoxazolilmeti-
20 lo, 4-metil-5-isoxazolilmetilo, 1-imidazolilmetilo, 2-ben-
zofuranilmetilo, 2-indolilmetilo, 2-fenilvinilo, 2-fenil-
etinilo, 1-aminociclohexilo, 2- y 3-tienilaminometilo, 2-
(5-nitrofuranyl)vinilo, fenilo, o metoxifenilo, o-clorofe-
nilo, o-fenilfenilo, p-aminometilbencilo, 1-(5-cianotriazo-
25 lil)metilo, difluormetilo, diclorometilo, dibromometilo,
1-(3-metilimidazolil)metilo, 2- o 3-(5-carboximetiltienil)
metilo, 2- o 3-(4-carbamoiltienil)metilo, 2- o 3-(5-metil-
tienil)metilo, 2- o 3-(5-metoxitienil)metilo, 2- o 3-(4-
clorotienil)-metilo, 2- o 3-(5-sulfotienil)metilo, 2- o 3-
30 (5-carboxitienil)metilo, 3-(1,2,5-tiadiazolil)metilo, 3-

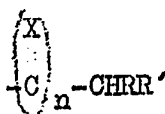
1 (4-metoxi-1,2,5-tiadiazolil)metilo, 2-furilmetilo, 2-(5-ni-
trofuril)-metilo, 3-furilmetilo, 2-tienilmetilo, 3-tienil-
metilo, tetrazolilmetilo, benzamidinometilo y ciclohexila-
midinometilo.

5 6. Un procedimiento según la reivindicación 4, don-
de en el radical



10 el radical $\text{---}(\text{CH}_2)_n \text{ZR}$ del radical acilo está seleccionado
entre el grupo formado por aliltiométilo, feniltiométilo,
butilmercaptometilo, α -clorocrotilmercaptometilo, fenoxime-
tulo, fenoxietilo, fenoxibutilo, fenoxibencilo, difenoxi-
metilo, dimetilmetoximetilo, dimetilbutoximetilo, dimetil-
fenoximetilo, 4-guanidinofenoximetilo, 4-piridiltiométilo,
15 p-(carboximetil)fenoximetilo, p-(carboximetil)feniltiometi-
lo, 2-tiazoliltiométilo, p-(sulfo)fenoximetilo, p-(carboxi-
metil)-feniltiométilo, 2-pirimidiniltiométilo, fenetiltio-
metilo, 1-(5,6,7,8-tetrahidronaftil)oximetilo, N-metil-4-
piridinotio, benciloxi, metoxi, etoxi, fenoxi, feniltio,
20 amino, metilamino, dimetilamino, piridinometilo, trimeti-
lamoniometilo, cianometiltiométilo, trifluormetiltiométilo,
4-piridiletilo, 4-piridilpropilo, 4-piridilbutilo, 3-imida-
zoliletilo, 3-imidazolilpropilo, 3-imidazolilbutilo, 1-pi-
rroletilo, 1-pirrolpropilo y 1-pirrolbutilo.

25 7. Un procedimiento según la reivindicación 4, don-
de los radicales R^3 y R^2 son:



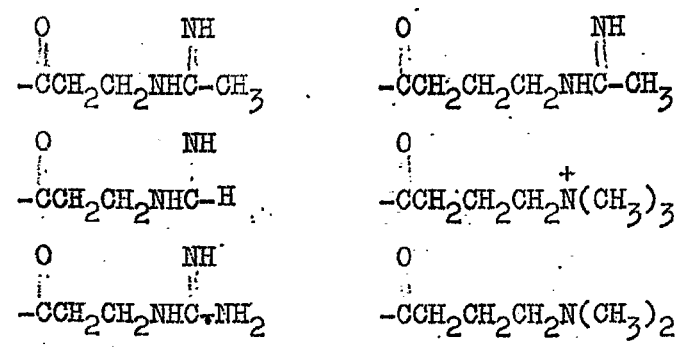
30 donde el radical $\text{---} \text{CHRR}'$ del radical acilo está seleccionado
entre el grupo formado por α -aminobencilo, α -amino-(2-tie-

1
5
10
15
20

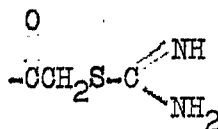
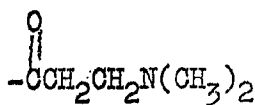
nil)metilo, α -(metilamino)bencilo, α -amino-metilmercapto-
 propilo, α -amino-3 o 4-clorobencilo, α -amino-3 o 4-hidroxi-
 bencilo, α -amino-2,4-diclorobencilo, α -amino-3,4-dicloro-
 bencilo, D(-)- α -hidroxibencilo, α -carboxibencilo, α -amino-
 (3-tienil)metilo, D(-)- α -amino-3-cloro-4-hidroxibencilo,
 α -amino(ciclohexil)metilo, α -(5-tetrazolil)bencilo, 2-tie-
 nil-carboximetilo, 3-tienil-carboximetilo, 2-furil-carboxi-
 metilo, 3-furil-carboximetilo, α -sulfaminobencilo, 3-tienil-
 sulfaminometilo, α -(N-metilsulfamino)bencilo, D(-)-2-tie-
 nil-guanidinometil, D(-)- α -guanidinobencilo, α -guanilurei-
 dobencilo, α -hidroxibencilo, α -azidobencilo, α -fluorbenci-
 lo, 4-(5-metoxi-1,3-oxadiazolil)aminometilo, 4-(5-metoxi-1,
 3-oxadiazolil) hidroximetilo, 4-(5-metoxi-1,3-sulfadiazol-
 il)hidroximetilo, 4-(5-clorotienil)aminometilo, 2-(5-clo-
 rotienil)hidroximetilo, 2-(5-clorotienil)carboximetilo, 3-
 (1,2-tiazolil)aminometilo, 3-(1,2-tiazolil)hidroximetilo,
 3-(1,2-tiazolil)carboximetilo, 2-tiazolilaminometilo, 2-
 tiazolilhidroximetilo, 2-tiazolilcarboximetilo, 2-benzotie-
 nilcarboximetilo, 2-benzotienilhidroximetilo, 2-benzotie-
 nilcarboximetilo, α -sulfobencilo, α -fosfonobencilo, α -die-
 tilfosfeno y α -monoetilfosfeno.

25
30

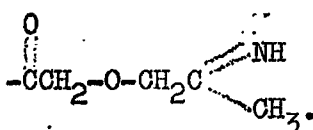
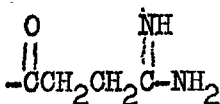
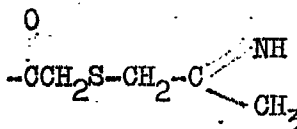
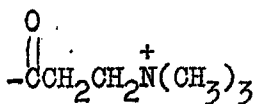
8. Un procedimiento según la reivindicación 4, don-
 de los radicales R³ y R² están seleccionados entre el gru-
 po formado por hidrógeno (R² no es hidrógeno) y:



1



5



10

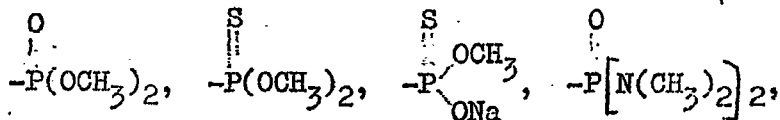
9. Un procedimiento según la reivindicación 4, don de R³ y R² están seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno (R² no es hidrógeno), formilo, acetilo, propionilo, butirilo, cloroacetilo, metoxiacetilo, aminoacetilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, feniltiocarbonilo, 3-aminopropionilo, 4-aminobutirilo, N-metilaminoacetilo, N,N-dimetilaminoacetilo, N,N,N-trimetilaminoacetilo, 3-(N,N-dimetil)aminopropionilo, 3-(N,N,N-trimetil)aminopropionilo, N,N,N-trietilaminoacetilo, piridinioacetilo, guaniltioacetilo, guanidinoacetilo; 3-guanidinopropionilo, N³-metilguanidinopropionilo, hidroxiaacetilo, 3-hidroxipropionilo, acrilóilo, propinoilo, mañonilo, fenoxycarbonilo, amidinoacetilo, acetamidinoacetilo, amidinopropionilo, acetamihinopropionilo, guanilureidoacetilo, guanilcarbamoilo, carboximetilaminoacetilo, sulfoacetilaminoacetilo, fosfonoacetilaminoacetilo, N³-dimetilaminoacetamidinopropionilo, ureidocarbonilo, dimetilaminoguaniltioacetilo, 3-(1-metil-4-piripinio)propionilo, 3-(5-aminoimidazol-1-il)propionilo, 3-metil-1-imidazolioacetilo), 3-sidnonilacetilo, o-aminometilbenzoilo, o-aminobenzoilo,

15

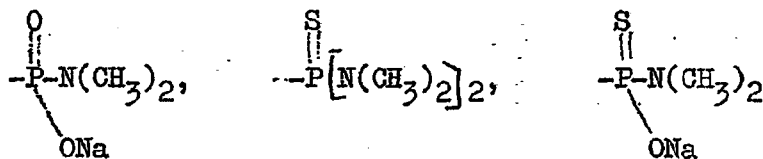
20

25

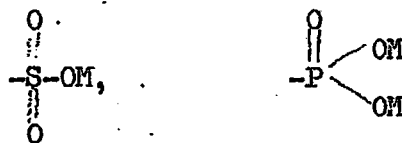
30



1



5



donde M es hidrógeno o un catión de metal alcalino o alcalino-térreo.

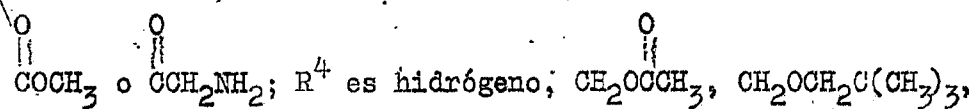
10

10. Un procedimiento según la reivindicación 4, donde R^3 y R^2 están seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno, sulfo, fosfona, carbamoilo, metilsulfonilo, sulfamoilo, dimetilsulfamoilo, N-metilcarbamoilo, bromoacetilo, hidroxiacetilo, aminoacetilo, dimetilaminoacetilo, trimetilamonioacetilo, amidinoacetilo, guanidinoacetilo, metoxiacetilo, guanilacetilo, guaniltioacetilo, fosfamoilo, fosfonotioilo, tiocarbamoilo, metoximetilo, hidroxietilo, metoxietilo, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, metiltiometilo, amidinometilo y guanidinoetilo.

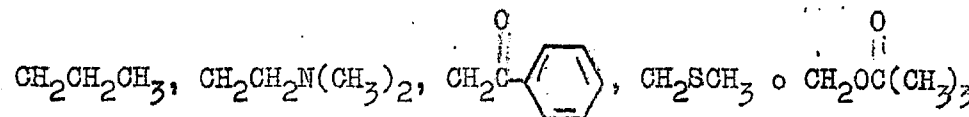
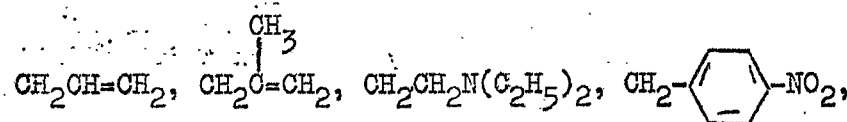
15

20

11. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde X es oxígeno; R^3 es hidrógeno, CH_3 , SO_3H , CH_2OCH_3 ,

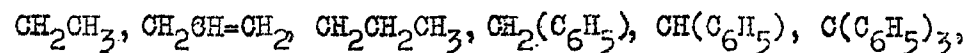


25

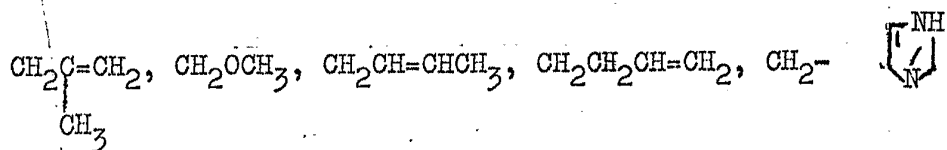


y R^1 está seleccionado entre el grupo formado por CH_3 ,

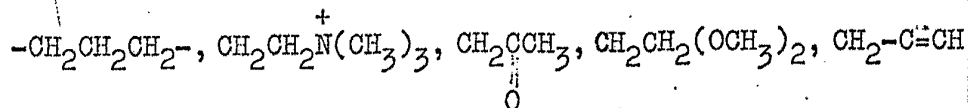
30



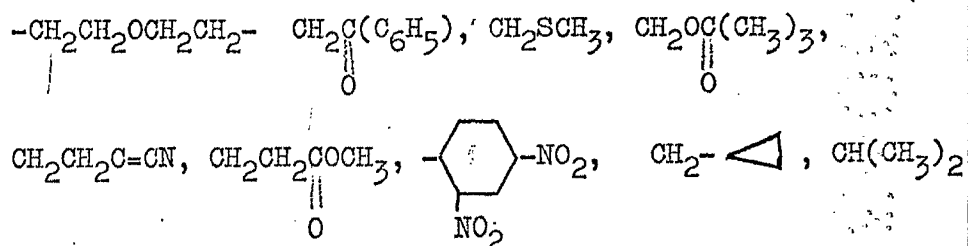
1



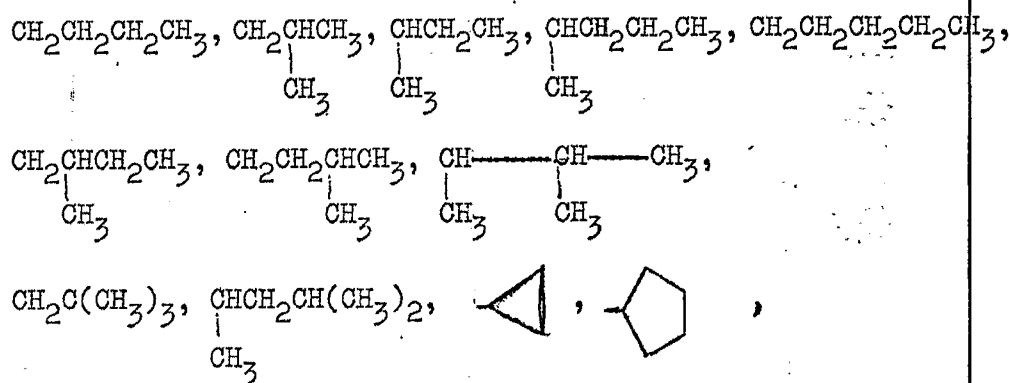
5



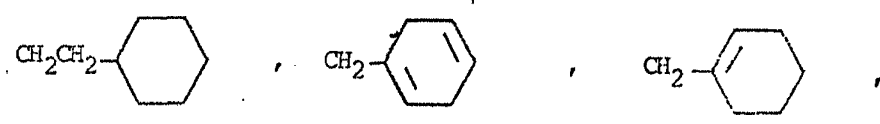
10



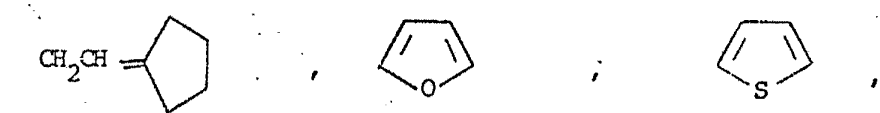
15



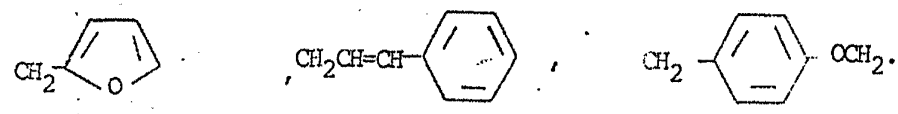
20



25



30



12. Un procedimiento según la reivindicación 11,

1 donde R³ es hidrógeno, X es oxígeno y R⁴ es hidrógeno y sus sales farmacéuticamente aceptables.

13. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R¹ es metilo o etilo.

5 14. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE TIENAMICINA".

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

Madrid, 3 de abril de 1.978
BERNARDO UNGRIA

P.P.



15

20

25

30