

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

A1 469.426

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

PATENTE DE INVENCION

469.426

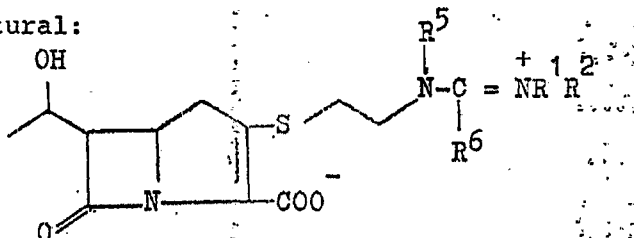
(19) ES	(21) NUMERO	(20) AI
	469.426	
(22) FECHA DE PRESENTACION	3.5.78	

(50) PRIORIDADES: (51) NUMERO	(52) FECHA	(53) PAIS
793,975	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 N-ALQUIL-N-IMI- NOMETILICOS DE TIENAMICINA"		
(71) SOLICITANTE (ES)		
MERCK & CO., INC.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
126 East Lincoln Avenue - Rahway, New Jersey - ESTADOS UNIDOS		
(72) INVENTOR (ES)		
BURTON G. CHRISTENSEN, WILLIAM J. LENZA y KENNETH J. WILDONGER		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

POOR
QUALITY

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se describen derivados N-alquil-N-iminometílicos de tienamicina que pueden ser representados por la siguiente fórmula estructural:

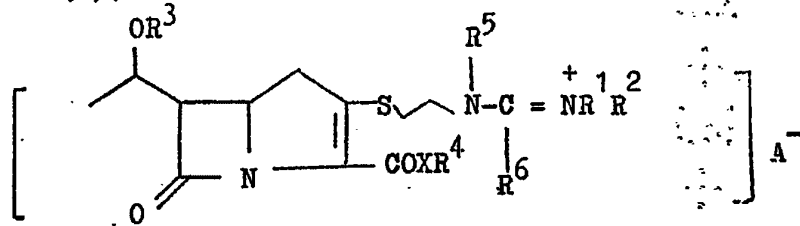


donde R⁵ es, entre otros, alquilo, alquenoilo, arilo o aralquilo; R⁶ está seleccionado entre R, OR, SR y NR¹R² donde R es, entre otros, hidrógeno o los siguiente radicales sustituidos o no sustituidos: alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterocíclico y heterociclilalquilo y R¹ y R² son hidrógeno o R. Estos compuestos, incluidos sus derivados O- y carboxílicos, son útiles como antibióticos. También se describen procedimientos para la preparación de estos compuestos; composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y métodos de tratamiento que consisten en administrar estos compuestos y composiciones cuando está indicado un efecto antibiótico.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

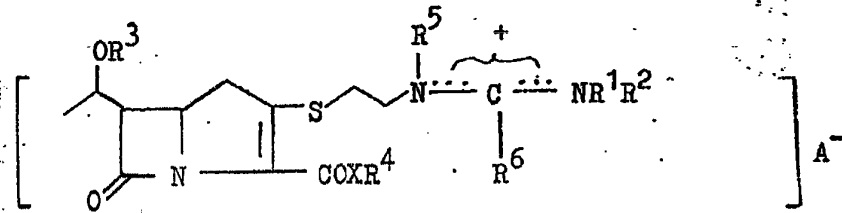
Esta invención se refiere a nuevos derivados N-alquil-N-iminometílicos (I) del antibiótico tienamicina (estructura II, dada más adelante). Estos compuestos, incluidos sus O-derivados y derivados carboxílicos y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles como antibióticos. Esta invención también se refiere a procedimientos para la preparación de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que los con

1 tienen y métodos de tratamiento que consisten en administrar
estos compuestos y composiciones cuando está indicado un
efecto antibiótico. Los compuestos de esta invención pueden
representarse genéricamente mediante la siguiente fórmula
5 estructural (I):



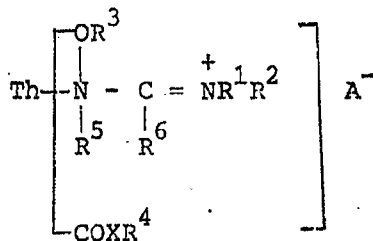
10

que es una forma canónica de una sola estructura resonante:



15

La estructura I puede ser representada convenientemente por
el símbolo:



20

I

25 donde "Th" simboliza el núcleo bicíclico de la tienamicina
y están ilustrados los grupos OH, amino y carboxilo de la
tienamicina; X es oxígeno, azufre o NR¹ (R¹ es H o alquilo
de 1 a 6 átomos de carbono) y R⁴ está seleccionado repre-
sentativamente, entre otros, entre el grupo formado por hi-
30 drógeno, grupos de bloqueo convencionales como trialquils-

1 lilo, acilo y radicales (R^4) que dan lugar a una sal farma-
céticamente aceptable, radicales éster y amida ($-COXR^4$),
conocidos en el campo de los antibióticos de β -lactama bicí-
clicos (la definición de R^4 se da con más detalle más ade-
5 lante);

R^3 es hidrógeno o

R^3 es 1) acilo (genéricamente el grupo OR^3 es clasifi-
ficable como un éster) o 2) R^3 está seleccionado entre alqui-
lo, arilo, aralquilo y similares, de manera que el grupo
10 OR^3 es genéricamente clasificable como un éter; el término
"acilo" incluye por definición los alcanóilos así como sus
derivados y análogos, como los tioanálogos donde el oxígeno
carbonílico ha sido sustituido por azufre, así como los aná-
logos acílicos del azufre y del fósforo como radicales sul-
15 fonio sustituido, sulfinilo sustituido y sulfenilo susti-
tuido y radicales P (III y V) sustituidos como radicales
fosferoso sustituido, fosfórico sustituido, fosfonoso susti-
tuido y fosfónico sustituido; respectivamente; estos radica-
les acilo de la invención están definidos con más detalle
20 más adelante así como los radicales 2) (supra) que constituyen
las realizaciones éter de esta invención (R^3 está defini-
do con más detalle más adelante);

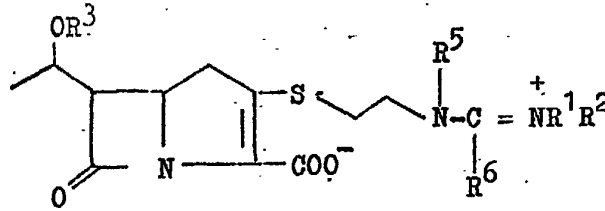
R^5 es, entre otros, alquilo, alquenilo, arilo o aral-
quilo; por ejemplo, R^5 puede estar seleccionado entre el
25 grupo formado por los siguientes radicales sustituidos y no
sustituidos: alquilo inferior de 1 a 10 átomos de carbono,
alquenilo de 2 a 10 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 10
átomos de carbono, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalque-
nilalquilo y cicloalquilalquilo sustituidos y no sustituf-
30 dos en el anillo, de 3 a 6 átomos de carbono cíclicos y 1 a

1 6 átomos de carbono en la cadena alquílica; 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 alquíli-
ca; heteroarilo y heteroaralquilo monocíclico y bicíclico
5 que comprende de 4 a 10 átomos en el anillo de los cuales
uno o más está seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azu-
fre y 1 a 6 átomos de carbono en la cadena alquílica y, donde
el sustituyente (o sustituyentes) del anillo o de la cadena
10 alquílica en los radicales antes mencionados está selecciona-
do entre halógeno, como cloro, bromo, yodo y flúor, azido,
ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, trialquilami-
no, donde el grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de car-
bono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil-
tialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, carboxilo, oxo, alco-
15 xicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono en el radical alco-
xi, aciloxi de 2 a 10 átomos de carbono, carbamóilo y mono-
alquil y dialquil-carbamóilo, donde los grupos alquilo con-
tienen de 1 a 4 átomos de carbono, cianotio (-SCN) y nitro;
R⁵ está mejor definido más adelante;

20 R⁶ está seleccionado entre el grupo formado por hí-
drógeno, R, OR, SR y -NR¹R²; R¹ y R² están seleccionados
independientemente entre R, hidrógeno, nitro, hidroxí, alco-
xi de 1 a 6 átomos de carbono, amino, monoalquilamino, dialquilami-
no y trialquilamino donde los radicales alquilo contienen de
25 1 a 6 átomos de carbono cada uno de ellos; R¹ y R² pueden
estar unidos entre sí para formar un heteroarilo o heteroci-
clilo monocíclico o bicíclico, sustituido o no sustituido,
que contienen (junto con el átomo de nitrógeno al que están
30 enlazados) de 4 a 10 átomos, de los cuales uno o más puede
ser un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno,

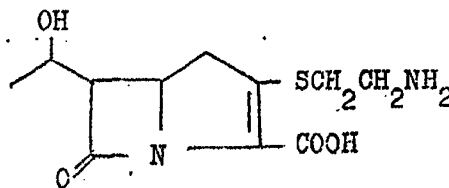
1 azufre o nitrógeno; R, R¹ y R² son los siguientes radicales
sustituídos o no sustituídos: ciano; carbamóilo; carboxilo;
alcoxicarbonilo y alquilo de 1 a unos 10 átomos de carbono;
5 alqueno de 2 a unos 10 átomos de carbono; alquino de 2
a unos 10 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 10 átomos
de carbono; cicloalquilalquilo y cicloalquilalqueno de 4
a 12 átomos de carbono; cicloalqueno; cicloalquenalqueno
lo y cicloalquenalquilo de 3 a 10, 4 a 12 y 4 a 12 átomos
de carbono, respectivamente; arilo de 6 a 10 átomos de car-
10 bono, aralquilo, aralqueno y aralquino de 7 a 16 átomos
de carbono; heteroarilo y heteroaralquilo monocíclicos y bi-
cíclicos que típicamente contienen de 4 a 10 átomos en el
anillo de los que uno o más es un heteroátomo seleccionado
entre oxígeno, azufre o nitrógeno y donde el radical alquilo
15 del heteroaralquilo contiene de 1 a unos 6 átomos de carbono;
heterocíclico y heterocíclicalquilo monocíclicos y bicíclic-
cos que contienen típicamente de 4 a 10 átomos en el anillo
de los que uno o más es un heteroátomo seleccionado entre
oxígeno, azufre o nitrógeno y donde el radical alquilo del
20 heterocíclicalquilo contiene de 1 a unos 6 átomos de carbono;
y donde el sustituye o sustituyentes antes mencionados sobre
R, R¹, R² o sobre el anillo formado por la unión de R¹ y R²,
están seleccionados entre el grupo formado por: halógeno, co-
25 mo cloro, bromo, yodo y flúor; azido; alquilo de 1 a 4 áto-
mos de carbono; tio; sulfo; fosfeno; cianotio (-SCN); nitro;
ciano; amino; hidrazino; amino e hidrazino sustituídos con
monoalquilo, dialquilo y trialquilo, donde el grupo alquilo
contiene de 1 a 6 átomos de carbono; hidroxilo; alquilo de
1 a 4 átomos de carbono; alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;
30 alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono; carboxilo; oxo; alcoxi-

1 carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono en el radical alcóxi;
aciloxi de 2 a 10 átomos de carbono; carbamóilo, monoalquil-
carbamóilo y dialquilcarbamóilo donde los grupos alquilo con-
5 tienen de 1 a 4 átomos de carbono; y el contraanión no críti-
co, A, está seleccionado representativamente para formar sa-
les farmacéuticamente aceptables como haluros (cloro, bromo
y similares), sulfato, fosfato, citrato, acetato, benzoato
y similares. Respecto a la definición de A, debe observarse
10 que en las realizaciones de esta invención donde X es oxígeno y R⁴ es hidrógeno se consideran como zwitteriones de la
siguiente estructura (I):



I

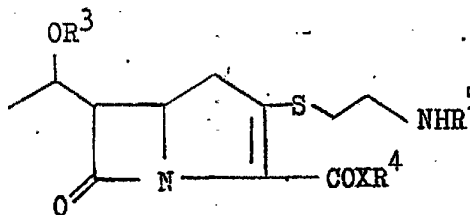
15 La tienamicina, el compuesto de origen, ha sido des-
crito y reivindicado en la patente estadounidense 3.950.357,
concedida el 13 de Abril de 1976. Esta patente se incorporará
20 aquí por referencia ya que la tienamicina puede emplearse co-
mo material de partida en la preparación de los compuestos
de esta invención. Se sabe que la tienamicina tiene la si-
guiente estructura:



II

30 El material de partida (II) (incluidos todos los
isómeros y mezclas de isómeros del mismo) también puede obte-

1 nerse por síntesis total que está descrita y reivindicada
en la solicitud de patente copendiente número de serie
5 , presentada el 28 de Abril de 1977, de Christensen
Johnston, Schmitt [Merck & Co., Inc. Attorney Docket número
16029]. Esta solicitud se incorpora aquí por referencia ya
que permite obtener todos los isómeros, puros y en mezcla,
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
10 los compuestos de esta invención es la tienamicina N-alquil-
lada y sus O-derivados y derivados carboxílicos (III):



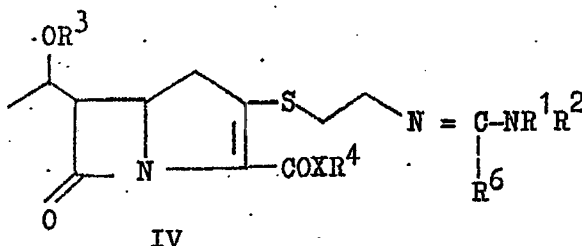
III

15 donde R³, X, R⁴ y R⁵ son los definidos anteriormente. Las
tienamicinas N-alquiladas (III) están descritas y reivindicadas
en la solicitud de patente estadounidense copendiente
20 número de serie 733.611, presentada el 18 de Octubre de 1976.
Esta solicitud se incorpora aquí por referencia por su descripción
relativa a la preparación de las N-alquiltienamicinas
definidas por la fórmula III anterior.

25 También hacemos referencia a la solicitud de patente
copendiente número de serie 733.654, del mismo concesionario,
presentada el 18 de Octubre de 1976, que describe y reivindica
los derivados N-iminometílicos de la tienamicina (IV):

30

1



5

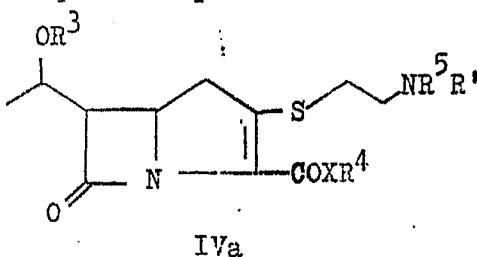
donde R^3 , X , R^4 , R^1 y R^2 son los definidos anteriormente. Esta solicitud se incorpora aquí por referencia ya que describe la preparación de IV (anterior) a partir de la tienamicina II (anterior). Debe observarse que la preparación de la especie IV a partir de II (II \rightarrow IV) es exactamente análoga a la preparación de los compuestos de esta invención I a partir de III (III \rightarrow I).

10

Finalmente, hacemos referencia a la solicitud de patente estadounidense coasignada y presentada simultáneamente número de serie (presentada el

15

Merck & Co., Inc. Attorney Docket Numer 15975 que describe los derivados N-alquílicos y N-acílicos de la tienamicina:



20

donde R^3 , X , R^4 y R^5 son los definidos anteriormente y R' es acilo. Esta solicitud se incorpora aquí por referencia, ya que la especie IVa es necesaria en la preparación de las realizaciones de fórmula I cuando R^6 es OR o SR.

25

Existe una continua necesidad de nuevos antibióticos porque desgraciadamente ningún antibiótico dado presenta una eficacia continua debido a que la utilización continuada a gran escala de cualquier antibiótico da lugar selectivamente

30

1 a cepas resistentes de agentes patógenos. Además, los anti-
bióticos conocidos presentan el inconveniente de ser solamen-
te eficaces contra ciertos tipos de microorganismos. Por con-
siguiente, continúa la búsqueda de nuevos antibióticos.

5 Inesperadamente se ha encontrado que los compuestos
de esta invención son antibióticos de amplio espectro, úti-
les en la terapia animal y humana y en sistemas inanimados.

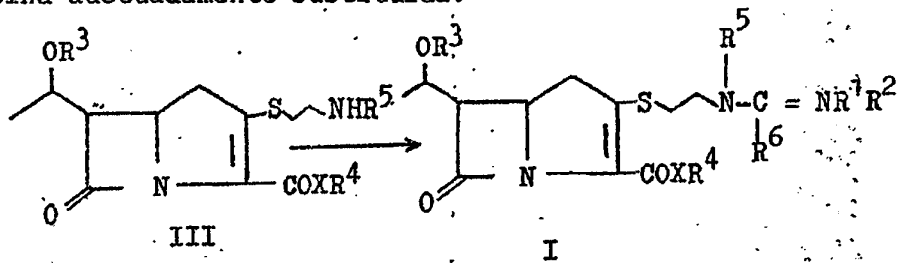
10 Así, un objeto de esta invención es proporcionar una
nueva clase de antibióticos que presentan la estructura nu-
clear básica del antibiótico tienamicina pero que se carac-
terizan como derivados N-alkil-N-iminometílicos de la mis-
ma. Estos antibióticos son activos contra una amplia gama de
agentes patógenos que incluyen representativamente bacterias
15 Gram-positivas como S. aureus, Strep. pyogenes y B. subtilis
y bacterias Gram-negativas como E. coli, Proteus morganii,
Serratia, Pseudomonas y Klebsiella. Otros objetos de esta
invención son proporcionar procedimientos químicos para la
preparación de estos antibióticos y sus sales no tóxicas
y farmacéuticamente aceptables; composiciones farmacéuticas
20 que contienen dichos antibióticos y métodos de tratamiento
que consisten en administrar estos antibióticos y composicio-
nes en los casos donde esté indicado un efecto antibiótico.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCIÓN

25 En relación con la descripción genérica de esta inven-
ción (estructura I, supra) las realizaciones más preferidas
son aquéllas donde R⁵ está seleccionado entre alquilo inferior
y alquenido de 1 a 6 átomos de carbono, como metilo, etilo,
propilo, alilo y similares; bencilo y bencilo sustituido en
el núcleo como p-t-butilbencilo y similares; heteroaralquilos
30 como 4-piridilmetilo, 2-furilmetilo, 2-tienilmetilo y simila-

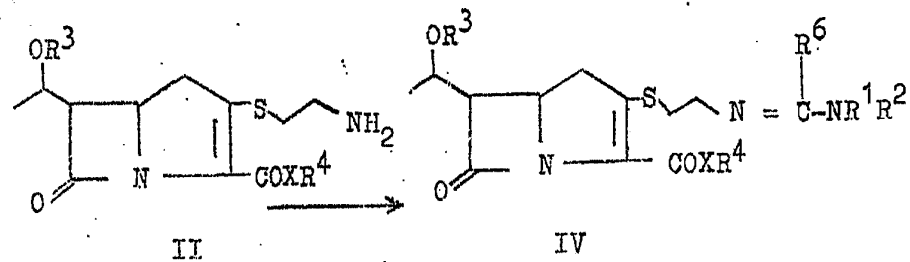
1 res; y R^6 , R^1 , R^2 , R^3 , X y R^4 son los definidos anteriormente
e ilustrados más adelante. Son compuestos especialmente pre-
feridos de esta invención aquéllos donde R^6 , R^1 y R^2 son los
5 definidos en este párrafo; X es oxígeno, R^3 es hidrógeno y
 R^4 es hidrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de esta invención se preparan de la for-
ma más conveniente por derivatización de una N-alquiltienami-
cina adecuadamente sustituida:



15 Para las realizaciones de esta invención donde R^6 es
OR o SR, se utiliza el material de partida IVa (supra), donde
el radical acilo R⁶ es el radical carbamilo o tiocarbamilo
elegido.

Como ya se ha mencionado, la reacción (III→I o
20 IVa→I) es perfectamente análoga a la reacción (II→IV) des-
crita en la solicitud de patente estadounidense copendiente,
incorporada aquí por referencia, número de serie 773.654,
presentada el 18 de Octubre de 1976:



30 a excepción de que el material de partida II (o su O-deriva-
do y/o derivado carboxílico) se sustituye por una cantidad
equivalente del material de partida III (o IVa).

1

El material de partida III está totalmente descrito y reivindicado en la solicitud de patente estadounidense copendiente, comúnmente asignada, número de serie 733.611, presentada el 18 de Octubre de 1976. Por lo tanto, esta solicitud copendiente se incorpora aquí por referencia debido a su descripción relativa a la preparación de derivados de N-monoalquiltienamicina (III).

5

10

15

20

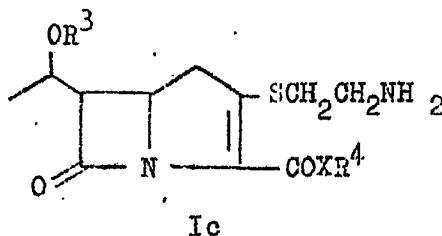
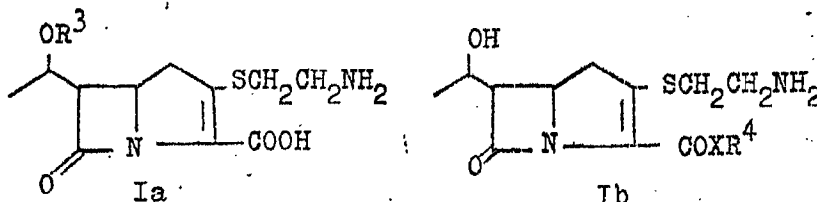
25

30

Estos derivados de N-monoalquiltienamicina se preparan 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 aspecto crítico en el procedimiento y puede emplearse uno cualquiera de los diversos procesos de N-alquilación conocidos. La identidad del agente N-alquilante es una cuestión de elección dentro de los límites establecidos por la definición de R¹. La N-alquilación puede realizarse en uno cualquiera de diversos sistemas disolventes que son inertes o prácticamente inertes al curso de la reacción. Los disolventes adecuados incluyen disolventes polares como agua, alcanoles inferiores como etanol, dioxano, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo, hexametilfosforamida (HMPA), dimetilformamida (DMF) y similares y mezclas (especialmente mezclas acuosas) de los anteriores; y disolventes no polares como benceno y halohidrocarburos como cloruro de metileno, cloroformo y similares. Típicamente la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre -40° y 50°C durante algunos minutos a 5 horas. Habitualmente 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 haluros activos, ésteres sulfúricos y

1 reactivos de adición de Michael. Los siguientes reactivos
son representativos de estos agentes alquilantes: yoduro
de metilo, bromuro de alilo, bromoacetona, bromuro de fena-
cilo, bromuro de bencilo, cloroacetato de etilo, bromuro
5 de propargilo, éter 2-bromoetilético, sulfato de dimetilo,
fluorsulfonato de metilo, tiocianato de clorometilo, sulfuro
de cloroetilmétilo, bromometilciclopropano, 2,4-dinitrófluor
benceno, 2-clorometilpiridina, acrilonitrilo, metacrilato
de metilo, nitroetileno y similares.

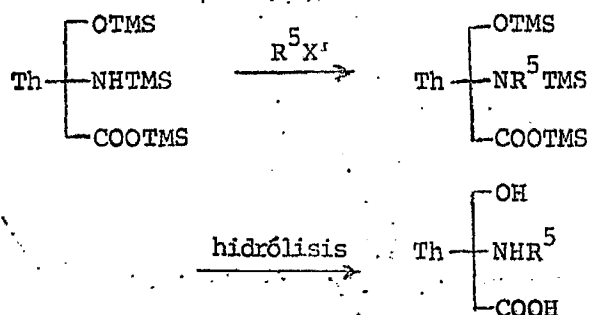
10 El material de partida III puede ser preparado por di-
versos métodos. Un material de partida conveniente es la
tri-trimetilsililtienamicina [Th(TMS)₃] (véase más adelante).
Cuando se desea que R³, R⁴ o R³ y R⁴ sean distintos de hidró-
geno, pueden emplearse materiales de partida adecuadamente
15 derivatizados como Ia, Ib y Ic (infra):



30 donde R³, X y R⁴ son los definidos anteriormente y están
ilustrados más adelante. Los materiales de partida Ia, Ib y
Ic, que también son útiles como antibióticos, están descritos
y reivindicados en nuestras solicitudes de patentes estadouni-

1 densas copendientes, presentadas simultáneamente, números
de serie 733.655, 733.651, 733.652 respectivamente, todas
ellas presentadas el 18 de Octubre de 1976. Estas sollicitu-
des se incorporan aquí por referencia ya que describen ma-
5 teriales de partida útiles para la preparación de los com-
puestos III y, además, procedimientos análogos para conver-
tir las N-iminometiltienamicinas N-alkiladas de esta inven-
ción en derivados carboxílicos, O-derivados y derivados O- y
carboxílicos que también están abarcados por esta invención y
10 son útiles como antibióticos.

Como se ha indicado anteriormente, la reacción de N-
alquilación se lleva a cabo en cualquiera de los disolventes
antes citados, en presencia del agente N-alkilante elegi-
do, como $R^5 X'$, donde X' es un grupo saliente como halóge-
15 no o un éster sulfúrico. Cuando se utiliza por ejemplo la
 $Th(TMS)_3$ antes mencionada, entonces el producto deseado se
obtiene por hidrólisis acuosa después de la etapa de N-alki-
lación. El siguiente diagrama de reacción resume el proceso:

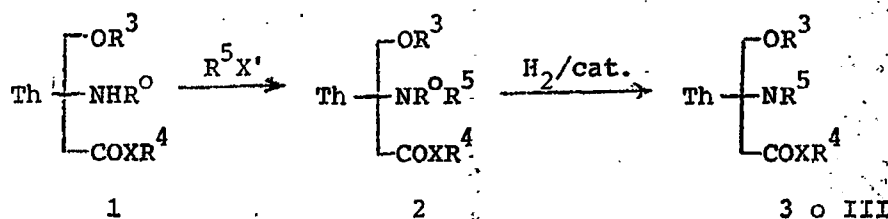


25 donde TMS es trimetilsililo y R^5 y X' son los definidos
anteriormente.

Un segundo esquema para la preparación de las mono-
alquiltienamicinas (III) implica la N-alkilación de una
tienamicina N-sustituída, donde el sustituyente es un grupo
30 voluminoso fácilmente separable (R^0) tal como aralkilo, por

ejemplo los siguientes radicales sustituidos y no sustituidos: bencilo, bencilhidrido ($-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) y tritilo ($-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), donde el sustituyente del anillo aralquilo puede ser halógeno, nitro, alquilo inferior, alcoxilo inferior o similares.

El siguiente diagrama de reacción resume este esquema:

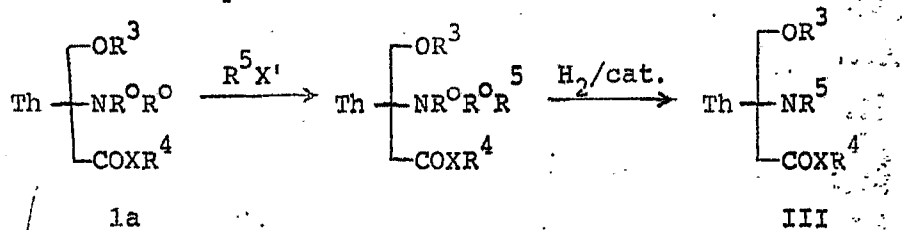


donde todos los símbolos son los definidos anteriormente.

Refiriéndonos al diagrama anterior, el material de partida 1, preparado por ejemplo por reacción de tienamicina o de un derivado de la misma con un haluro de aralquilo, se hace reaccionar con el agente N-alkilante elegido, R^1X^1 , descrito anteriormente, para formar el intermediario N,N-dialquílico 2. El N-sustituyente R^0 aralquílico es fácilmente separable para formar 3 por hidrogenolisis. Las condiciones adecuadas para esta etapa de escisión final implican la hidrogenación del compuesto 2 en un disolvente como etanol, en atmósfera de hidrógeno (1 a 4 atmósferas), en presencia de un catalizador como platino, paladio u óxidos de los mismos. El producto final de esta reacción es fundamentalmente el compuesto 3, que es la especie N-monoalquílica inferior. Sin embargo, también se obtiene algo de N,N-dialquílico (inferior)tienamicina. Estos subproductos contaminantes pueden ser separados por métodos cromatográficos y el grado de contaminación puede ser reducido empleando un equivalente o menos del agente alkilante R^5X^1 .

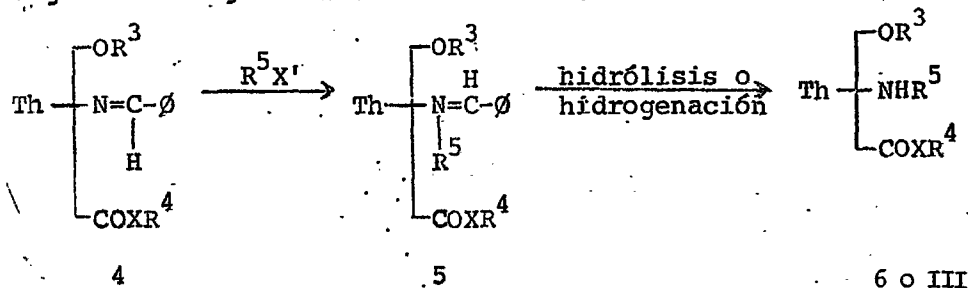
Un tercer método para la preparación de la especie N-monoalquílica, III, especialmente la especie N-alkílica

1 inferior, es similar al procedimiento antes descrito a excep-
 5 ción de que el material de partida 1a es una N,N-dialquil-
 tienamicina. La preparación de estos materiales de partida
 es descrita más adelante. El siguiente diagrama de reacción
 ilustra este procedimiento:



10 donde todos los símbolos son los descritos anteriormente.
 Hay que observar que este esquema para la preparación de
 las N-alkil(inferior)tienamicinas no está complicado por
 la co-preparación de N,N-dialquil(inferior)tienamicinas.

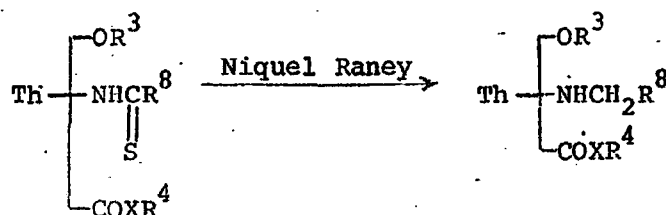
15 Un cuarto método especialmente adecuado para la prepa-
 ración de N-alkil(inferior)tienamicinas (III) implica la
 N-alkilación de una base de Schiff de la tienamicina. El
 siguiente diagrama resume la reacción.



25 donde todos los símbolos son los definidos anteriormente y
 además \emptyset es fenilo; R^4 y R^3 pueden ser trimetilsililo (TMS)
 y X puede ser oxígeno. La base de Schiff preferida es la
 obtenida por reacción de tienamicina con benzaldehído o ben-
 zaldehído sustituido en el núcleo. No hay ningún aspecto
 crítico en el procedimiento de preparación de estas bases
 de Schiff y su obtención está descrita en la solicitud de
 30 patente estadounidense copendiente, comúnmente asignada,

1 número de serie 733.656, presentada el 18 de Octubre de
1976. Esta solicitud copendiente se incorpora aquí por re-
5 ferencia ya que describe la preparación del material de par-
tida 4. La reacción de 4 con el reactivo alquilante R⁵X' pro-
porciona el intermediario 5 que, por hidrólisis acuosa o
hidrogenolisis catalítica, forma la N-alquil(inferior)tiena-
micina 6.

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



20 donde X es oxígeno, R³ y R⁴ son los definidos anteriormente
pero preferiblemente hidrógeno y R⁸ es hidrógeno, arilo o un
radical alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono. Las
N-tioaciltienamicinas de partida están totalmente descritas
en nuestra solicitud de patente estadounidense copendiente
número de serie 733.653, presentada el 18 de Octubre de
1976, cuya solicitud se incorpora aquí por referencia por
su descripción relativa a la preparación de estos materia-
25 les de partida. La desulfuración anterior se lleva a cabo
típicamente en disolventes próticos polares como agua, alca-
noles inferiores como etanol y mezclas acuosas de los mis-
mos, a una temperatura de 0 a 50°C, durante 2 minutos a
5 horas.

30 Identificación del radical-COXR⁴

En la representación genérica de los compuestos de es-

1 ta invención (I supra), el radical representado por $-\text{COXR}^4$
es, entre otros, $-\text{COOH}$ (X es oxígeno y R^4 es hidrógeno) y to-
dos los radicales conocidos por su eficacia como sales, éster-
5 res, anhídridos (R^4 es acilo) y amidas farmacéuticamente acep-
tables en la técnica de los antibióticos de β -lactama bicíclic-
cos, como las cefalosporinas y penicilinas y sus análogos
nucleares.

Los radicales adecuados (R^4) incluyen los grupos protec-
tores o de bloqueo del carboxilo convencionales. El término
10 "grupo de bloqueo" utilizado aquí se emplea en el mismo sen-
tido y de acuerdo con las enseñanzas de la patente estadouni-
dense 3.697.515, que se incorpora aquí por referencia. Los
derivados de tienamicina farmacéuticamente aceptables de es-
ta invención que pertenecen a esta clase se describen más
15 adelante. Los ésteres de bloqueo adecuados incluyen, por lo
tanto, los seleccionados entre la siguiente lista, que es
representativa y no pretende ser una lista exhaustiva de los
posibles grupos éster, donde $\text{X}=\text{O}$ y R^4 es el dado:

20 (i) $\text{R}^4 = \text{CR}^a\text{R}^b\text{R}^c$, donde por lo menos uno de los radica-
les R^a , R^b o R^c es un donador de electrones, v.g. p-metoxi-
fenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 9-antrilo, metoxi, CH_2SCH_3 ,
tetrahidrofur-2-ilo, tetrahidropirán-2-ilo o fur-2-ilo. Los
grupos R^a , R^b o R^c restantes pueden ser hidrógeno o grupos
25 orgánicos sustituyentes. Los grupos éster adecuados de este
tipo son p-metoxibenciloxicarbonilo y 2,4,6-trimetilbencil-
oxicarbonilo.

30 (ii) $\text{R}^4 = \text{CR}^a\text{R}^b\text{R}^c$, donde por lo menos uno de los grupos
 R^a , R^b o R^c es un grupo aceptor de electrones, v.g. benzóilo,
p-nitrofenilo, 4-piridilo, triclorometilo, tribromometilo,
yodometilo, cianometilo, etoxicarbonilmetilo, arilsulfonil-

1 metilo, 2-dimetilsulfoniometilo, o-nitrofenilo o ciano. Los
ésteres adecuados de este tipo son benzoilmetoxicarbonilo,
p-nitrobenciloxicarbonilo, 4-piridilmetoxicarbonilo, 2,2,2-
tricloroetoxicarbonilo y 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo.

5 (iii) $R^4 = CR^aR^bR^c$, donde por lo menos dos de los grupos
 R^a , R^b o R^c son hidrocarburos como alquilo, v.g. metilo o
etilo o arilo, v.g. fenilo y el grupo R^a , R^b o R^c restante,
si hay alguno, es hidrógeno. Los ésteres adecuados de este
tipo son t-butiloxicarbonilo, t-amiloxicarbonilo, difenilme-
10 toxicarbonilo y trifenilmetoxicarbonilo.

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

15 Los ésteres silícicos, bajo esta categoría de grupos de
bloqueo, que pueden ser preparados convenientemente a partir
de un halosilano o de un silazano de fórmula:

$R^{4'}_3SiX'$, $R^{4'}_2SiX'_2$, $R^{4'}_3Si.NR^{4'}_2$, $R^{4'}_3Si.NH.COR^{4'}$,
 $R^{4'}_3Si.NH.CO.NH.SiR^{4'}_3$, $R^{4'}NH.CO.NH.SiR^{4'}_3$ o $R^{4'}C(OSiR^{4'}_3)$,
HN(SiR^{4'}₃)₂ donde X' es un halógeno como cloro o bromo y los
20 diversos grupos $R^{4'}$, que pueden ser iguales o diferentes,
representan átomos de hidrógeno o grupos alquilo, v.g. me-
tilo, etilo, n-propilo, isopropilo; arilo, v.g. fenilo; o
aralquilo, v.g. bencilo.

25 En términos más generales, los derivados carboxílicos
farmacéuticamente aceptables de esta invención son los obte-
nidos por reacción de tienamicina o de una tienamicina N-pro-
tegida, como III, o una tienamicina N-acilada o una especie
de esta invención I, con alcoholes, fenoles, mercaptanos,
tiofenoles, reactivos acilantes y similares, que después pue-
den ser derivatizados para establecer el grupo R^3 de los
30 compuestos de esta invención (I, supra). Por ejemplo, los

1 ésteres y amidas de interés son los compuestos de fórmula
I (supra) con los siguientes grupos en la posición 2: $-\text{COXR}^4$
5 donde X es oxígeno, azufre o NR' (R' es H o R^4) y R^4 es
alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, lineal o ramificado,
como metilo, etilo, t-butilo, pentilo, decilo y similares;
10 carbonilmetilo como fenacilo, p-bromofenacilo, p-t-butilfena-
cilo, acetoxiacetilmetilo, pivaloxiacetilmetilo, carboxime-
tilo y sus ésteres alquílicos y arílicos, α -carboxi- α -isopro-
pilo; aminoalquilo como 2-metilaminoetilo, 2-dietilamino-
etilo, 2-acetamidoetilo, ftalimidometilo, succinimidometilo,
15 alcoxialquilo donde el radical alcoxi contiene de 1 a 10
y preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono pero puede ser
ramificado, lineal o cíclico y el radical alquilo contiene
de 1 a 6 átomos de carbono, como metoximetilo, etoximetilo,
isopropoximetilo, deciloximetilo, etoxipropilo, deciloxipen-
tilo, ciclohexiloximetilo y similares; alcanofloxialquilo
20 donde el radical alcanoiloxi es lineal o ramificado y con-
tiene de 1 a 6 átomos de carbono y el radical alquilo con-
tiene de 1 a 6 átomos de carbono, como acetoximetilo, piva-
loiloximetilo, acetoxietilo, propioniloxietilo, acetoxipro-
pilo y similares; haloalquilo donde el halógeno es cloro,
bromo, flúor o yodo y el radical alquilo es lineal o ramifi-
25 cado, de 1 a 6 átomos de carbono, v.g. 2,2,2-tricloroetilo,
trifluoretilo, 2-bromopropilo, diyodometilo, 2-cloroetilo,
2-bromoetilo y similares; alqueno de 1 a 10 átomos de car-
bono, lineal o ramificado, v.g. alilo, 2-propenilo, 3-bute-
nilo, 4-butenilo, 4-pentenilo, 2-butenilo, 3-pentenilo, 3-
metil-3-butenilo, metililo, 1,4-ciclohexadien-1-il-metilo
y similares; alquinilo de 1 a 10 átomos de carbono, lineal
30 o ramificado, v.g. 3-pentenilo, propargilo, etinilo, 3-bu-

1 tin-1-ilo y similares; alcanofilo, lineal o ramificado, de
1 a 10 átomos de carbono, como pivalofilo, acetilo, propio-
nilo y similares; aralquilo o heteroaralquilo donde el gru-
5 po alquilo es de 1 a 3 átomos de carbono y el término hete-
ro significa uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre
el grupo formado por O, S o N, como bencilo, benzhidrilo
y bencilo o benzhidrilos sustituidos, v.g. bencilo o benzhi-
drilos sustituidos con uno a tres sustituyentes como bencilo,
fenoxi, halo, alquilo inferior, alcanoiloxi inferior de
10 1 a 5 átomos de carbono, alcoxi inferior, hidroxí, nitro,
carboxi bloqueado o combinaciones de los mismos, por ejem-
plo p-clorobencilo, o-nitrobencilo, 3,5-dinitrobencilo,
p-metoxibencilo, m-benzoilbencilo, p-t-butilbencilo, m-fe-
noxibencilo, p-benzoilbencilo, p-nitrobencilo, 3,5-dicloro-
15 4-hidroxibencilo, p-metoxicarbonilbencilo, p-metoxibenzhi-
drilo, 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-
benzoiloxibencilo, p-acetoxibencilo, p-2-etilhexanoilben-
20 cilo, p-etoxicarbonilbencilo, p-benzoiltiobencilo, p-benza-
midobencilo, o-pivaloiloxibencilo, m-pivaloiloxibencilo,
p-isopropoxibencilo, p-t-butoxibencilo, así como sus análo-
gos cíclicos, 2,2-dimetil-5-cumaranmetilo, 5-indanilmetilo,
p-trimetilsililbencilo, 3,5-bis-t-butoxi-4-hidroxibencilo,
25 2-tienilmetilo, 2-furilmetilo, 3-t-butil-5-isotiazolmetilo,
6-pivaloiloxi-3-piridaziniletilo, 5-feniltio-1-tetrazolilme-
tilo o similares (el uso de los términos alquilo inferior
o alcoxi inferior en este contexto significa una cadena de
1 a 4 átomos de carbono); ftalidilo; feniletilo, 2-(p-metil-
30 fenil)etilo y los análogos ariltioalquílicos, ariloxialqui-

1 lo donde el grupo arilo es preferiblemente un anillo feníli-
co con 0 a 3 sustituyentes, preferiblemente 0 o 1 sustituyentes en las posiciones orto o para y alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono, v.g. (4-metoxi)fenoximetilo, fenoximetilo
5 (4-cloro)fenoximetilo, (4-nitro)fenoximetilo, 4-(benciloxi)fenoximetilo, (4-metil)fenoximetilo, (4-benciloxi)fenoximetilo; (4-metil)fenoximetilo, (2-metoxi)fenoximetilo, (1-fenoxi)etilo, (4-amino)fenoximetilo, (4-metoxi)feniltiometano, (4-cloro)feniltiometano, feniltioetilo; arilo donde arilo
10 es fenilo, 5-indanilo o fenilo sustituido con 0 a 3 sustituyentes, preferiblemente 0 o 1 sustituyente en las posiciones orto o para, v.g. (4-metil)fenilo, (4-hidroxi)fenilo, (4-
t-butil)fenilo, p-nitrofenilo, 3,5-dinitrofenilo o p-carboxifenilo; encontrándose este último en forma de ácido libre o de sal sódica; aralquenilo donde el grupo arilo es fenilo
15 y el grupo alqueno contiene 1 a 6 átomos de carbono, como 3-fenil-2-propenilo; aralcoxialquilo donde el grupo aralcoxi es benciloxi y el grupo alquilo contiene de 1 a 3 átomos de carbono, como benciloximetilo, (4-nitro)benciloximetilo,
20 (4-cloro)benciloximetilo; alquiltioalquilo donde el radical alquiltio contiene de 1 a 10 y preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono pero puede ser ramificado, lineal o cíclico y el radical alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono, como metiltio-
25 etilo, etiltioetilo, ciclohexiltiometano, deciltiobutilo, metiltiopropilo, isopropiltioetilo, metiltiobutilo y similares.

Además de los ésteres (y tioésteres) citados anteriormente, las amidas también están abarcadas por esta invención es decir, cuando X es el grupo -N-. Son representativas de

R'

1 estas amidas aquéllas donde R' está seleccionado entre el
grupo formado por hidrógeno, metilo, etilo, fenilo, p-meto-
xifenilo, bencilo, carboximetilo, metiltioetilo y heteroari-
5 anhidridos donde R⁴ es benciloxicarbonilo, etoxicarbonilo,
benzoflo y pivaloflo.

Los radicales -COXR⁴ más preferidos en esta invención
son aquéllos donde (respecto a la Estructura I anterior)
X es oxígeno, azufre o NR' (R' está seleccionado entre el
10 grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior) y R⁴ está
seleccionado entre el grupo formado por alquilo, alqueno
inferior, como metililo, 3-metilbutenilo, 3-butenilo y simi-
lares; metiltioetilo; bencilo y bencilo sustituido como p-t-
butilbencilo, m-fenoxibencilo, p-pivaloiloxibencilo, p-ni-
15 trobencilo y similares; pivaloiloximetilo, 3-ftalidilo y
acetoximetilo, propioniloximetilo, acetiltiometano, pivaloil-
tiometilo, alilo, 4-butenilo, 2-butenilo, 3-metil-2-buteni-
lo, fenacilo, acetoxiacetilmetilo, metoximetilo, p-acetoxi-
bencilo, p-pivaloiloxibencilo, p-isopropoxibencilo, 5-inda-
20 nilmetilo, 5-indanilo, benciloximetilo, etiltioetilo, metil-
tiopropilo, metoxicarboniloximetilo, etoxicarboniloximetilo,
dimetilaminoacetoximetilo, crotonolacton-3-ilo y acetamido-
metilo.

Identificación de R³

25 En la representación genérica de esta invención, estruc-
tura I (supra), el radical R³ es, además de hidrógeno, 1)
acilo (genéricamente el grupo -OR³ es clasificable como un
éster) o 2) R³ está seleccionado entre alquilo, arilo, aral-
quilo y similares de manera que el grupo -OR³ es classifica-
30 ble como un éter. Para las realizaciones de tipo éster (1),

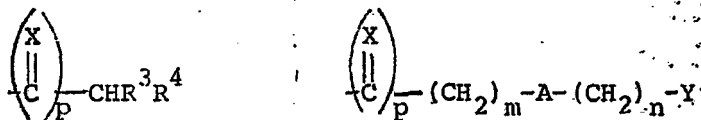
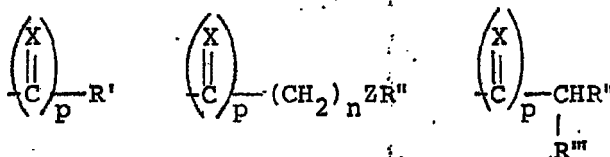
1

R³ está seleccionado entre la siguiente definición de radicales acilo (p = 1). En las denominadas realizaciones éter (2) de esta invención, R³ está seleccionado entre los mismos radicales acilo donde el radical carbonilo, -C-, o más en general

5

$\begin{array}{c} \text{X} \\ || \\ -\text{C}- \end{array}$, ha sido suprimido (p = 0); así, R³ está seleccionado entre los siguientes radicales, donde todos los símbolos están definidos a continuación.

10



15

Así, con respecto a la definición de R³ y R², el radical acilo puede ser, entre otros, un radical ácido carboxílico alifático, aromático, heterocíclico, aralifático o heterociclilalifático, sustituido o no sustituido, un radical carbamilo sustituido o no sustituido o un radical ácido carbotioico. Un grupo de radicales acilo que puede ser representado por la fórmula general:

20



25

donde X es O o S y R'' representa hidrógeno; amino; amino sustituido como alquilamino y dialquilamino donde el radical alquilo contiene de 1 a unos 6 átomos de carbono; alquilo de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido, de 1 a unos 6 átomos de carbono; mercapto, ariloxi, típicamente de 6 a 10 átomos de carbono; alquenoilo o arileno de 2 a 6 átomos de carbono típicamente; arilo como fenilo; aralquilo como bencilo; cicloalquilo, típicamente de 3 a 6

30

1 átomos de carbono; o un grupo heteroarilo o heteroaralquilo
(monocíclico y bicíclico) donde el radical alquilo contiene
típicamente 1 a 3 átomos de carbono y el anillo heterocíclico
5 contiene típicamente de 4 a 10 átomos y el heteroátomo o
los heteroátomos están seleccionados entre O, N y S; los
grupos citados pueden no llevar sustituyentes o estar sus-
tituidos con radicales como OH, SH, SR (R es alquilo infe-
rior o arilo como fenilo), alquilo o alcoxi de 1 a unos 6
10 átomos de carbono, halógeno como Cl, Br, F e I, ciano, car-
boxi, sulfamino, carbamilo, sulfonilo, azido, amino, amino
sustituído como alquilamino, incluido el amonio cuaternario
donde el grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono,
haloalquilo como trifluorometilo, carboxialquilo, carbamoil-
15 alquilo, carbamoilalquilo N-sustituído, donde el radical
alquilo de los cuatro radicales anteriores contiene de 1 a
unos 6 átomos de carbono, amidino, guanidino, guanidino
N-sustituído, guanidinoalquilo inferior y similares. Son
ejemplos representativos de estos grupos acilo aquéllos don-
de R" es bencilo, p-hidroxibencilo, 4-amino-4-carboxibutilo,
20 metilo, cianometilo, 2-pentenilo, n-amilo, n-heptilo, etilo,
3- o 4-nitrobencilo, fenetilo, β , β -difeniletilo, metildife-
nilmetilo, trifenilmetilo, 2-metoxifenilo, 2,6-dimetoxifeni-
lo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 3,5-dimetil-4-isoxazolilo, 3-bu-
25 til-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-aminobencilo
m-aminobencilo, p-dimetilaminobencilo, (3-piridil)metilo,
2-etoxi-1-naftilo, 3-carboxi-2-quinoxalinilo, 3-(2,6-diclo-
30 rofenil)-5-(2-furil)-4-isoxazolilo, 3-fenil-4-isoxazolilo,

1 5-metil-3-(4-guanidinofenil)-4-isoxazolilo, 4-guanidinometilfenilo, 4-guanidinometilbencilo, 4-guanidinobencilo, 4-guanidinofenilo, 2,6-dimetoxi-4-guanidino, o-sulfobencilo, p-carboximetilbencilo, p-carbamoilmetilbencilo, m-fluorbencilo, m-bromobencilo, p-clorobencilo, p-metoxibencilo, 5 1-naftilmetilo, 3-isotiazolilmetilo, 4-isotiazolilmetilo, 5-isotiazolilmetilo, guaniltiommetilo, 4-piridilmetilo, 5-isoxazolilmetilo, 4-metoxi-5-isoxazolilmetilo, 4-metil-5-isoxazolilmetilo, 1-imidazolilmetilo, 2-benzofuranilmetilo, 10 2-indolilmetilo, 2-fenilvinilo, 2-feniletinilo, 1-aminociclohexilo, 2- y 3-tienilaminometilo, 2-(5-nitrofuranyl)vinilo, fenilo, o-metoxifenilo, o-clorofenilo, o-fenilfenilo, p-aminometilbencilo, 1-(5-cianotriazolil)metilo, difluormetilo, diclorometilo, dibromometilo, 1-(3-metilimidazolil)metilo, 15 2- o 3-(5-carboximetiltienil)metilo, 2- o 3-(4-carbamoil)tienil)metilo, 2- o 3-(5-metiltienil)metilo, 2- o 3-(metoxitienil)metilo, 2- o 3-(4-clorotienil)metilo, 2- o 3-(5-sulfotienil)metilo, 2- o 3-(5-carboxitienil)metilo, 3-(1,2,5-tiadiazolil)metilo, 3-(4-metoxi-1,2,5-tiadiazolil)metilo, 20 2-furilmetilo, 2-(5-nitrofuril)metilo, 3-furilmetilo, 2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, tetrazolilmetilo, benzamidinometilo y ciclohexilamidinometilo.

El grupo acilo también puede ser un radical de fórmula:



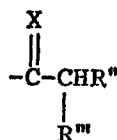
donde X es O o S y n es 0-4, Z representa oxígeno, azufre, carbonilo o nitrógeno y R'' es el definido anteriormente. Son miembros representativos del sustituyente



que pueden ser mencionados los siguientes: aliltiommetilo,

1 feniltiometilo, butilmercaptometilo, α -clorocrotilmercapto-
metilo, fenoximetilo, fenoxietilo, fenoxibutilo, fenoxiben-
cilo, difenoximetilo, dimetilmetoxi etilo, dimetilbutoxi meti-
5 lo, dimetilfenoximetilo, 4-guanidinofenoximetilo, 4-piridil-
tiometilo, p-(carboximetil) fenoximetilo, p-(carboximetil) fe-
niltiometilo, 2-tiazoliltiometilo, p-(sulfo) fenoximetilo,
p-(carboximetil) feniltiometilo, 2-pirimidiniltiometilo, fe-
netiltiometilo, 1-(5,6,7,8-tetrahidronaftil) oxometilo, N-me-
til-4-piridiltio, benciloxi, metoxi, etoxi, fenoxi, feniltio,
10 amino, metilamino, dimetilamino, piridinometilo, trimetil-
amoniometilo, cianometiltiometilo, trifluormetiltiometilo,
4-piridiletilo, 4-piridilpropilo, 4-piridilbutilo, 3-imida-
zoliletilo, 3-imidazolilpropilo, 3-imidazolilbutilo, 1-pirro-
loetilo, 1-pirrolópropilo y 1-pirrolobutilo.

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



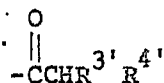
20 donde R'' es el definido anteriormente y R''' es un radical
como amino, hidroxilo, azido, carbamilo, guanidino, amidino,
aciloxi, halógeno como Cl, F, Br o I, sulfamino, tetrazolilo,
sulfo, carboxi, carbalcoxi, fosfono y similares. Son miem-
bros representativos del sustituyente



30 que pueden ser mencionados los siguientes: α -aminobencilo,
 α -amino-(2-tienil)metilo, α -(metilamino)bencilo, α -amino-
metilmercaptopropilo, α -amino-3 o 4-clorobencilo, α -amino-
3 o 4-hidroxibencilo, α -amino-2,4-diclorobencilo, α -amino-

1 3,4-diclorobencilo, D(-)- α -hidroxibencilo, α -carboxibenci-
lo, α -amino-(3-tienil)metilo, D(-)- α -amino-3-cloro-4-hidroxi-
bencilo, α -amino(ciclohexil)metilo, α -(5-tetrazolil)bencilo,
2-tienil-carboximetilo, 3-tienil-carboximetilo, 2-furil-car-
5 boximetilo, 3-furil-carboximetilo, α -sulfaminobencilo, 3-tie-
nil-sulfaminometilo, α -(N-metilsulfamino)bencilo, D(-)-2-
tienil-guanidinometilo, D(-)- α -guanidinobencilo, α -guanil-
ureidobencilo, α -hidroxibencilo, α -azidobencilo, α -fluorben-
cilo, 4-(5-metoxi-1,3-oxadiazolil)aminometilo, 4-(5-metoxi-
10 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-(1,4-tiazolil)aminometilo,
15 2-(1,4-tiazolil)hidroximetilo, 2-(1,4-tiazolil)carboximetilo
2-benzotienilaminometilo, 2-benzotienilhidroximetilo, 2-ben-
zotienilcarboximetilo, α -sulfobencilo, α -fosfonobencilo,
 α -dietilfosfona y α -monoetilfosfona. Otros radicales acilo
de interés en esta clase, cuando X es oxígeno, son:

20



25

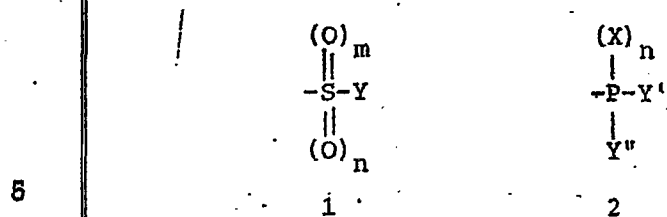
30

dónde $R^{3'}$ y $R^{4'}$ son los definidos a continuación. $R^{3'}$ repre-
senta hidrógeno, halógeno como cloro, flúor, bromo o yodo,
amino, guanidino, fosfona, hidroxilo, tetrazolilo, carboxi,
sulfo o sulfamino y $R^{4'}$ representa fenilo, fenilo sustituido,
un radical heterociclilo monocíclico o bicíclico que contie-
ne uno o más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno en el
anillo, como furilo, quinoxalilo, tienilo, quinolilo, quina-
zolilo, diazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo,
tiadiazolilo y heterociclos sustituidos similares, feniltio,

1 feniloxi, alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, gru-
pos /tio heterocíclicos o heterocíclicos sustituidos o ciano.
Los sustituyentes de los radicales $R^{3'}$ y $R^{4'}$ pueden ser ha-
lógeno, carboximetilo, guanidino, guanidinometilo, carbo-
5 xamidometilo, aminometilo, nitro, metoxi o metilo. Cuando
 $R^{3'}$ está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno,
hidroxi, amino o carboxi y $R^{4'}$ está seleccionado entre el
grupo formado por fenilo, un anillo heterocíclico de 5 o
10 6 miembros con uno o dos heteroátomos de azufre, oxígeno
o nitrógeno, como tetrazolilo, tienilo, furilo y fenilo,
los siguientes radicales acilo son representativos: fenil-
acetilo, 3-bromofenilacetilo, p-aminometilfenilacetilo,
4-carboximetilfenilacetilo, 4-carboxiamidometilfenilacetilo,
2-furilacetilo, 5-nitro-2-furilacetilo, 3-furilacetilo, 2-
15 tienilacetilo, 5-cloro-2-tienilacetilo, 5-metoxi-2-tienil-
acetilo, α -guanidino-2-tienilacetilo, 3-tienilacetilo, 2-
(4-metiltienil)acetilo, 3-isotiazolilacetilo, 4-metoxi-3-
isotiazolilacetilo, 4-isotiazolilacetilo, 3-metil-4-isotia-
lilacetilo, 5-isotiazolilacetilo, 3-cloro-5-isotiazolilace-
20 tilo, 3-metil-1,2,5-oxadiazolilacetilo, 1,2,5-tiadiazolil-
4-acetilo, 3-metil-1,2,5-tiadiazolilacetilo, 3-cloro-1,2,5-
tiadiazolilacetilo, 3-metoxi-1,2,5-tiadiazolilacetilo, fenil-
tioacetilo, 4-piridiltioacetilo, cianoacetilo, 1-tetrazolil-
acetilo, α -fluorfenilacetilo, D-fenilglicilo, 4-hidroxi-D-
25 fenilglicilo, 2-tienilglicilo, 3-tienilglicilo, fenilmaloni-
lo, 3-clorofenilmalonilo, 2-tienilmalonilo, 3-tienilmaloni-
lo, α -fosfonofenilacetilo, α -aminociclohexadienilacetilo,
 α -sulfaminofenilacetilo, α -hidroxifenilacetilo, α -tetrazolil-
30 fenilacetilo y α -sulfofenilacetilo.

El radical acilo también puede estar seleccionado entre

1 radicales de azufre (1) y fósforo (2):

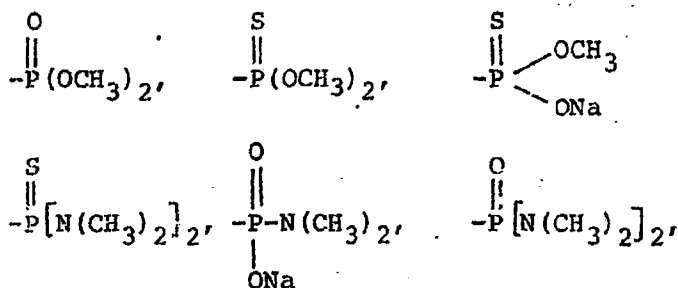


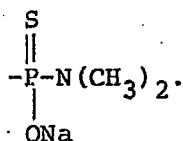
donde, en la fórmula (1), m y n son números enteros seleccionados entre 0 y 1 e Y es O^-M^+ , $-\text{N}(\text{R}'')_2$ y R'' , donde M^+ está seleccionado entre hidrógeno, cationes de metales alcalinos y bases orgánicas y R'' es el definido anteriormente, v.g. alquilo, alquenilo, arilo y heteroarilo. En relación con la fórmula (2), X es O o S; n es 0 o 1 e Y' e Y'' están seleccionados entre el grupo formado por O^-M^+ , $-\text{N}(\text{R}'')_2$, R'' y ZR'' , donde todos los símbolos son los definidos anteriormente, v.g. R'' y ZR'' son representativamente: alquilo, alquenilo, arilo, heteroariloxi; Y' e Y'' , incluidos los radicales R'' , pueden estar unidos entre sí para formar las funciones éster, éter y amida y amida cíclicas. Son ejemplos ilustrativos de los radicales 1 los grupos metilsulfonilo, p-nitrofenilsulfonilo, p-clorofenilsulfonilo, o-nitrofenilsulfonilo, sulfamóilo, dimetilsulfamóilo y sulfo. Son ejemplos ilustrativos de los radicales 2 los siguientes: dimetoxifosfino, dibenciloxifosfino, dihidroxifosfino, dimetoxifosfinilo, dimetoxifosfinotiólilo, dibenciloxifosfinilo y dihidroxifosfinilo.

Una clase de grupos acilo de especial interés son los radicales acilo seleccionados entre el grupo formado por grupos protectores o de bloqueo N-acílicos convencionalmente conocidos como carbobenciloxi, carbobenciloxi sustituido en el anillo, como o- y p-nitrocarbobenciloxi, p-metoxicarbobenciloxi, cloroacétilo, bromoacétilo, fenilacétilo, t-butoxi-

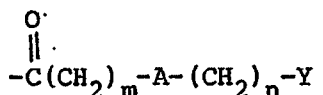
1 carbonilo, trifluoracetilo, bromoetoxicarbonilo, 9-fluore-
nilmetoxicarbonilo, dicloroacetilo, o-nitrofenilsulfenilo,
2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, bromo-t-butoxicarbonilo y
5 fenoxiacetilo; también son de interés otros grupos protecto-
res no acílicos como trialquil(inferior)sililo, por ejemplo
trimetilsililo y t-butildimetilo.

Son preferidos los siguientes radicales, de acuerdo con
la anterior definición de acilo: formilo, propionilo, buti-
rilo, cloroacetilo, metoxiacetilo, aminoacetilo, metoxicar-
bonilo, etoxicarbonilo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo,
10 feniltiocarbonilo, 3-aminopropionilo, 4-aminobutirilo, N-me-
tilaminoacetilo, N,N-dimetilaminoacetilo, N,N,N-trimetilami-
noacetilo, 3-(N,N-dimetil)aminopropionilo, 3-(N,N,N-trime-
15 til)aminopropionilo, N,N,N-trietilaminoacetilo, piridinio-
acetilo, guanidinoacetilo, 3-guanidinopropionilo, N³-metil-
guanidinopropionilo, hidroxiacetilo, 3-hidroxipropionilo,
acrilóilo, propinoilo, malonilo, fenoxicarbonilo, amidino-
acetilo, acetamidinoacetilo, amidinopropionilo, acetamidi-
20 nopropionilo, guanilureidoacetilo, guanilcarbamoilo, carbo-
ximetilaminoacetilo, sulfoacetilaminoacetilo, fosfonoacetil-
aminoacetilo, N³-dimetilaminoacetamidinopropionilo, ureido-
carbonilo, dimetilaminoguaniltioacetilo, 3-(1-metil-4-pi-
ridinio)propionilo, 3-(5-aminoimidazol-1-il)propionilo,
3-metil-1-imidazolioacetilo, 3-sidnonilacetilo, o-aminome-
25 tilbenzofilo, o-aminobenzofilo,



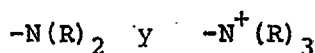


Una clase especialmente preferida de radicales acilo son los acilos sustituidos en el átomo de carbono terminal, donde el sustituyente es un grupo básico tal como los siguientes radicales sustituidos y no sustituidos: amino, amidino, guanidino, guanilo y heterociclos nitrogenados monocíclicos y bicíclicos (aromáticos y no aromáticos) donde el heteroátomo o los heteroátomos, además del nitrógeno, están seleccionados entre oxígeno y azufre. Estos grupos acilo sustituidos preferidos pueden ser representados por la siguiente fórmula



donde m y n son números enteros seleccionados entre 0 a 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 grupos siguientes:

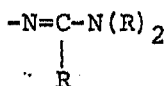
1) amino o amino sustituido:



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 alco-xilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono; alcoxi(inferior)-alquilo(inferior), donde el radical alcoxi contiene de 1 a 6 átomos de carbono y el radical alquilo contiene de 2 a 6 átomos de carbono; cicloalquilo y cicloalquilalquilo donde el radical cicloalquilo contiene de 3 a 6 átomos de carbono y el radical alquilo contiene de 1 a 3 átomos de carbono, pudiendo estar unidos dos grupos R con el átomo de nitrógeno a

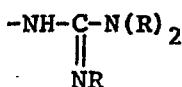
1 que están enlazados para formar un anillo de 3 a 6 átomos
de carbono.

2) Amidino y amidino sustituido:



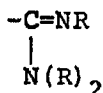
5 donde el significado de R está seleccionado independientemente
entre el grupo formado por hidrógeno; N(R')₂ (R' es
hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono);
alquilo inferior y alcoxilo inferior de 1 a 6 átomos de
10 carbono; alcoxi (inferior)alquilo (inferior) donde el radical
alcoxi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

3) Guanidino y guanidino sustituido:



20 donde R es el definido en 2) (supra).

4) Guanilo y guanilo sustituido:



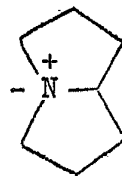
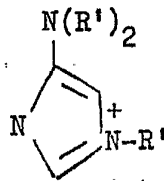
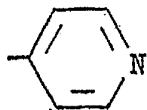
25 donde R es el definido en 2) (supra).

5) Heterociclos monocíclicos y bicíclicos nitrogenados
(aromáticos y no aromáticos) de 4 a 10 átomos en el núcleo,
donde el heteroátomo o heteroátomos, además de nitrógeno,
30 está seleccionado entre oxígeno y azufre. Estos heterocicli

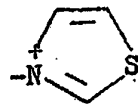
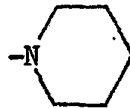
1

los están ilustrados representativamente por la siguiente lista de radicales (R' es H o alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono):

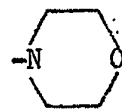
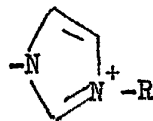
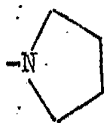
5



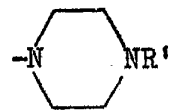
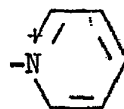
10



15



20

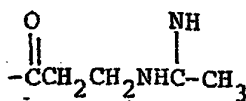


25

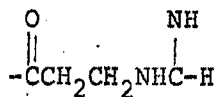


30

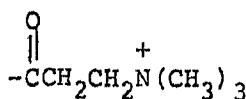
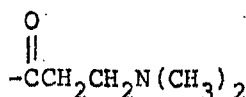
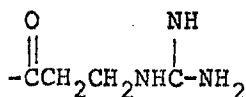
Los siguientes radicales acilo específicos comprendidos dentro de esta clase son también representativos y preferidos:



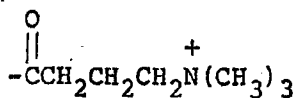
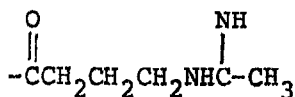
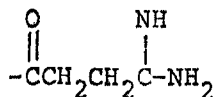
1



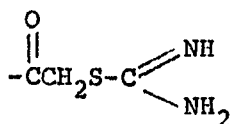
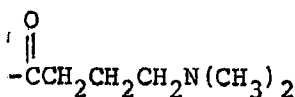
5



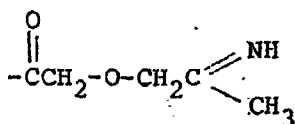
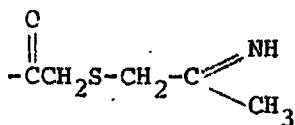
10



15



20



25

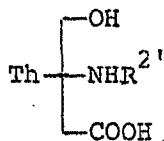
Sin embargo, se sobreentiende que puede emplearse cualquier radical acilo en la práctica de la invención, considerándolo dentro de los límites de la misma.

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-protegida,

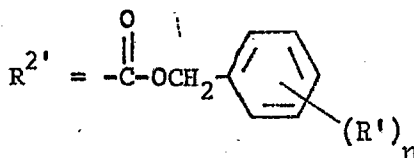
30

tal como una tienamicina N-acilada (1)



1

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



donde n es 0-2 (cuando n es 0, R' es hidrógeno) y R' es alcoxil inferior o nitro; y bromo-t-butoxicarbonilo.

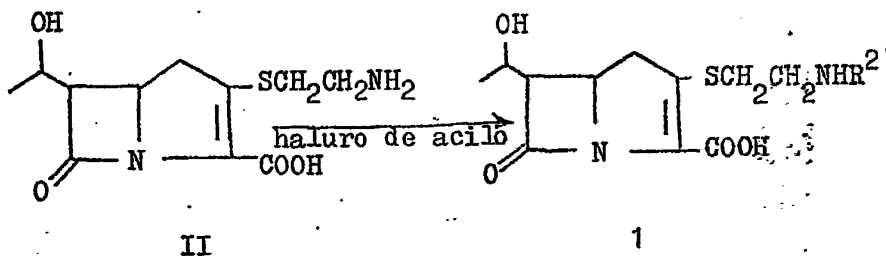
El procedimiento de N-desbloqueo final para la preparación de los compuestos Ia, Ib o Ic se lleva a cabo por cualquiera de los procesos conocidos que incluyen la hidrólisis o hidrogenación; cuando se hidrogena, las condiciones adecuadas son un disolvente como un alcohol inferior en presencia de un catalizador de hidrogenación como paladio, platino o sus óxidos.

El intermediario N-acilado (1, supra) se prepara por

1 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 alifá-
tico, aromático, heterocíclico, aralifático o alifático he-
5 terocíclico. También pueden emplearse otros agentes acilan-
tes, por ejemplo, anhídridos carboxílicos mixtos y especial-
mente ésteres alquílicos inferiores de anhídridos carboxíli-
co-carbónicos; también ácidos carboxílicos en presencia de
una carbodiimida como 1,3-diciclohexilcarbodiimida y un
10 éster activo de un ácido carboxílico como el éster p-nitro-
fenílico. Estas tienamicinas N-aciladas de partida están
completamente descritas en la solicitud de patente estado-
unidense copendiente antes citada, incorporada aquí por re-
ferencia, número de serie 733.653, presentada el 18 de Octu-
15 bre de 1976.

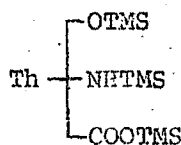
La reacción de acilación puede llevarse a cabo a una
temperatura comprendida aproximadamente entre -20° y 100°C
pero preferiblemente se realiza a una temperatura compendi-
da entre -9° y 25°C . Puede emplearse cualquier disolvente
20 en el que las sustancias reaccionantes sean solubles y sus-
tancialmente inertes, por ejemplo disolventes polares como
agua, alcoholes y disolventes orgánicos polares en general
como dimetilformamida (DMF), hexametilfosforamida (HMPA),
acetona, dioxano, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo,
25 aminas heterocíclicas como piridina, acetato de etilo, mez-
clas acuosas de los anteriores, así como disolventes halo-
genados como cloruro de metilo y cloroformo. La reacción
se lleva a cabo durante un periodo de tiempo de unos 5 minu-
tos hasta un máximo de 1 hora por lo general, es suficien-
30 te un tiempo de reacción de 0,5 a 1 hora aproximadamente. La

siguiente ecuación ilustra este procedimiento empleando un haluro de ácido carboxílico; sin embargo, se sobreentiende que puede utilizarse un anhídrido carboxílico u otro agente acilante funcionalmente equivalente para obtener productos similares.



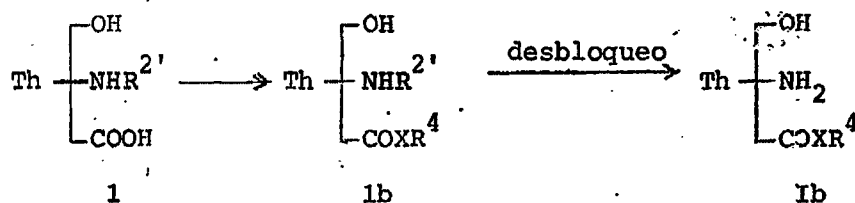
Generalmente, cuando se utiliza un haluro de acilo (los haluros adecuados son cloruro, yoduro o bromuro) en la reacción de acilación antes descrita o un anhídrido, la reacción se lleva a cabo en agua o en una mezcla acuosa de un disolvente orgánico polar como acetona, dioxano, tetrahydrofurano, dimetilformamida, acetonitrilo o similares, en presencia de un aceptor de base adecuado como NaHCO_3 , MgO , NaOH , K_2HPO_4 y similares.

Para llevar a cabo las reacciones aquí descritas, generalmente no es necesario proteger el grupo 2-carboxi ni el grupo 1'-hidroxil; sin embargo, cuando el reactivo acilante es excesivamente sensible al agua, algunas veces es ventajoso realizar la acilación en un sistema disolvente no acuoso. Los derivados de triorganosililo (¿estaño) de la tienamicina proceden rápidamente a formar el derivado tri-triorganosililo, por ejemplo tri-trimetilsililtienamicina $\text{Th}(\text{TMS})_3$:



1 Estos derivados, que son fácilmente solubles en disol-
ventes orgánicos, se preparan convenientemente por tratamien-
to de la tienamicina con un exceso de hexametildisilazano
y una cantidad estequiométrica de trimetilclorosilano a
5 25°C, con intensa agitación y en atmósfera de nitrógeno. El
NH₄Cl resultante se separa por centrifugación y el disolven-
te se separa por evaporación para formar el derivado silili-
co deseado.

10 Los materiales de partida intermedios Ib se preparan
de acuerdo con el siguiente esquema; sin embargo, hay que
observar que también es posible la esterificación directa,
sin protección del grupo amino.



donde todos los símbolos son los definidos anteriormente.

En general, la transformación (1 → Ib) se realiza por
procedimientos convencionales, conocidos en este campo. Es-
tos procedimientos incluyen:

1) Reacción de 1 (o II, tienamicina) con un diazoalcano
como diazometano, fenildiazometano, difenildiazometano y
similares, en un disolvente como dioxano, acetato de etilo,
acetonitrilo y similares, a una temperatura de 0°C a la de
reflujo, durante algunos minutos a 2 horas.

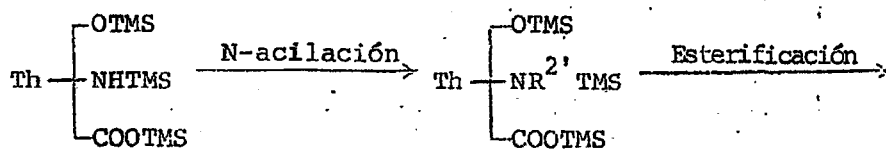
2) Reacción de una sal metálica alcalina de 1 con un
haluro de alquilo activado como yoduro de metilo, bromuro
de bencilo o bromuro de m-fenoxibencilo, bromuro de p-t-bu-
tilbencilo, cloruro de pivaloiloximetilo y similares. Las
condiciones de reacción adecuadas incluyen disolventes como

1 hexametilfosforamida y similares, a una temperatura de 0 a 60°C, durante algunos minutos a 4 horas.

5 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 condensación, tal como dicitclohexilcarbodiimida o similares. Entre los disolventes adecuados se encuentran el CHCl_3 , CH_3Cl , CH_2Cl_2 y similares, a una temperatura de 0°C a la de reflujo, durante 15 minutos a 18 horas.

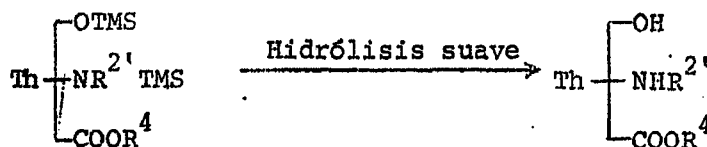
10 4) Reacción de un anhídrido N-acilado de 1, preparado por reacción del ácido libre 1 con un cloruro de ácido como cloroformiato de etilo, cloroformiato de bencilo y similares, con un alcohol como los citados en 3), en las mismas condiciones de reacción que en 3). El anhídrido se prepara por reacción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

15 5) Reacción de ésteres lábiles de 1, como el éster trimetilsilílico, 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 reflujo, durante 15 minutos a 16 horas. Por ejemplo, de acuerdo con el siguiente esquema:



25 3

30

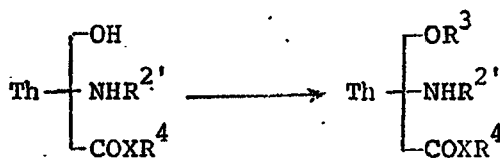


5 donde TMS. es triorganosililo tal como trimetilsililo y todos los otros símbolos son los definidos anteriormente.

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.

10 Los esquemas antes descritos de esterificación son muy conocidos en el campo 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.

15 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:



25 1b

2

30 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 similares, en un disolvente inerte como dioxano, tetrahydrofurano (THF), halohidrocarburos como CH_2Cl_2 , acetato de eti-

1 lo y similares, en presencia de una cantidad catalítica de
un ácido fuerte o un ácido de Lewis como ácido toluensulfó-
nico, ácido trifluoracético, ácido fluobórico, trifluoruro
de boro y similares, a una temperatura comprendida entre
5 -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-
10 lo como sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo, fluorsulfo-
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
15 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 alcal-
linos como sodamida. Entre los disolventes adecuados se en-
cuentran cualquier disolvente inerte anhidro como t-butanol,
20 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 antes
25 citados en su forma ácida. Esta reacción puede llevarse a
cabo en presencia de una carbodiimida como agente condensan-
te, como dicitclohexilcarbodiimida o similares. Son disolven-
tes adecuados cualquier disolvente inerte como CHCl_3 , CH_2Cl_2 ,
DMF, HMPA, acetona, dioxano y similares, a una temperatura
30 de 0° a 60°C, durante 15 minutos a 12 horas.

1 4) Para la preparación de los ésteres de esta invención,
la reacción de 1b con un haluro de acilo o un anhídrido, don-
de el radical acilo es el descrito anteriormente. Generalmen-
te, cuando en la reacción de acilación antes descrita se uti-
5 liza un haluro de acilo (los haluros adecuados son cloruro,
yoduro o bromuro) o un anhídrido, la reacción se lleva a ca-
bo en un disolvente orgánico anhidro como acetona, dioxano,
cloruro de metileno, cloroformo, dimetilformamida o simila-
res, en presencia de una base aceptora adecuada como NaHCO_3 ,
10 MgO , trietilenpiridina y similares, a una temperatura de 0
a 40°C , durante 1 a 4 horas.

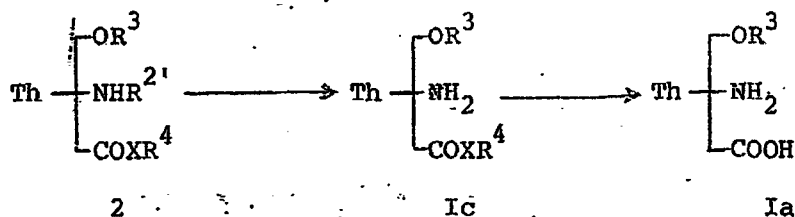
Los haluros de acilo y anhídridos adecuados son: anhí-
drido acético, anhídrido bromoacético, anhídrido propiónico,
15 cloruro de benzóilo, cloruro de fenilacetilo, cloruro de azi-
doacetilo, cloruro de 2-tienilacetilo, cloruro de 2-, 3- y
4-nicotinilo, cloruro de p-nitrobenzóilo, cloruro de 2,6-di-
metoxibenzóilo, hidrocioruro de cloruro de 4-guanidinofenil-
acetilo, cloruro de metanosulfonilo, fosforoclorurato de di-
bencilo, tiofosforoclorurato de dimetilo, 2-furoilo, anhí-
20 drido etilcarbónico, cloroformiato de metilo, fosforocloru-
rato 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
25 sustituidos, como cetena, dimetilcetena, metilisocianato,
metilisotiocianato, clorosulfonilisocianato y similares. En-
tre los disolventes adecuados se encuentran el dioxano, te-
trahidrofurano, cloroformo y similares, a una temperatura
entre -70° y 60°C , durante 15 minutos a 18 horas.

30 El intermediario 2 se N-desbloquea de la misma manera como se ha
descrito antes para formar el material de partida 1c. A par-

POOR
QUALITY

1 tir de Ic se prepara Ia por desbloqueo del grupo carboxilo:



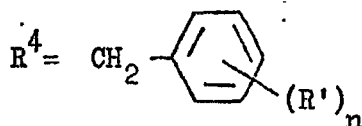
10 El material de partida Ia se obtiene conviene y preferiblemente cuando X es oxígeno y R⁴ es un grupo protector del carboxilo o de bloqueo fácilmente separable (véase lo anterior). El material de partida Ia se prepara por desbloqueo siguiendo uno cualquiera de los diversos procedimientos conocidos que incluyen la hidrólisis y la hidrogenación.

15 Cuando se emplean los grupos de bloqueo del carboxilo preferidos (dados más adelante), el procedimiento de desbloqueo preferido es la hidrogenación, donde la especie intermedia (Ic o 2) en un disolvente como un alcohol inferior se hidrogena en presencia de un catalizador de hidrogenación como paladio, platino o sus óxidos.

20 En este aspecto, se observa que los "grupos de bloqueo" R⁴ adecuados incluyen los grupos subgenéricos definidos anteriormente, como aralquilo, haloalquilo, alcanoiloxialquilo, alcoxialquilo, alquenoilo, alquilo sustituido o aralcoxialquilo y también incluyen los alquilsililos, donde alquilo contiene de 1 a 10 átomos de carbono. Por ejemplo, los "grupos de bloqueo" R⁴ adecuados incluyen bencilo, fenacilo, p-nitro-
25 bencilo, metoximetilo, tricloroetilo, trimetilsililo, tributilestaño, p-metoxibencilo y benzhidrido. Se prefieren estos grupos de bloqueo porque en general se consideran como grupos de bloqueo fácilmente separables en el campo de la cefalosporina y de la penicilina.

30 Los grupos de bloqueo del carboxilo preferidos son ben-

1 cilo y bencilo sustituido:



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

Preparación

La preparación de los compuestos de esta invención I es descrita convenientemente de acuerdo con la definición de R⁶. Existen tres casos:

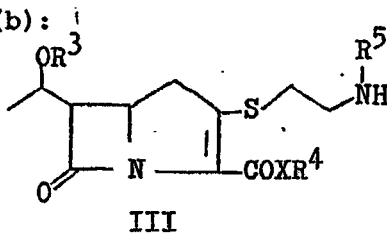
10

- 1) amidinas (R⁶ = H o R);
 - 2) guanidinas (R⁶ = NR¹R²) y
 - 3) pseudoureas sustituidas (R⁶ = OR o SR),
- donde todos los símbolos son los definidos anteriormente.

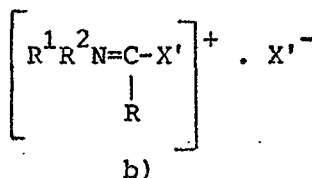
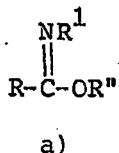
15

1) Amidinas. En general, los compuestos de la Clase 1) pueden prepararse convenientemente por reacción de la N-alquiltienamicina deseada (III) con un imidoéster (a) o un imidohaluro sustituido (b):

20



25



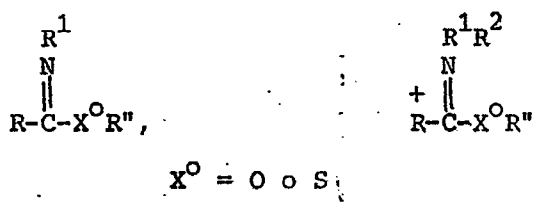
donde R¹, R² y R son los definidos anteriormente; X' es halógeno como cloro y -OR'' es un grupo saliente, donde R'' es alquilo inferior como metilo, etilo y similares.

30

Los disolventes adecuados para la preparación de los

1 compuestos de la Clase 1 de acuerdo con los esquemas de
reacción anteriores, dependiendo de la identidad del subs-
trato de tienamicina y del reactivo, son agua, dioxano, te-
trahidrofurano, (THF), dimetilformamida (DMF), cloroformo,
5 acetona, acetonitrilo o mezclas de los mismos. La reacción
se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 0° y unos
25°C, durante 1 a unas 6 horas. No existe ningún factor crí-
tico en cuanto a la identidad precisa del disolvente de reac-
ción ni de las variables de reacción dentro de los límites
10 antes descritos, con la condición solamente de que el disol-
vente de la reacción sea inerte o esencialmente inerte fren-
te al curso de la reacción. Los reactivos adecuados incluyen
representativamente:

15 a) Imidoésteres:



20 Formimidato de metilo, formimidato de etilo, acetimida-
to de metilo, acetimidato de etilo, bencimidato de metilo,
4-piridilcarboximidato de etilo, fenilacetimidato de metilo,
3-tienilcarboximidato de metilo, azidoacetimidato de metilo,
cloroacetimidato de metilo, ciclohexilcarboximidato de me-
tilo, 2-furilcarboximidato de metilo, p-nitrobencimidato
25 de metilo, 2,4-dimetoxibencimidato de metilo, N-metilformini-
dato de etilo, N-metilformimidato de metilo, N-isopropilfor-
mimidato de metilo y similares.

30 Estos imidoésteres reactivos (a) se preparan convenien-
temente por cualquiera de diversos procedimientos conocidos,
tales como:

1) La reacción de un nitrilo, RCN, con un alcohol inferior en presencia de HCl, de acuerdo con la conocida síntesis de Pinner.

2) La reacción de un nitrilo, RCN, con un alcohol inferior en presencia de una base. Típicamente, la reacción se efectúa a 0-40°C, en presencia de un exceso de alcohol, con una cantidad catalítica de un alcóxido de metal alcalino, durante 15 minutos a 4 horas.

3) La reacción de una amida, RCNHR^1 , con un cloroformiato de alquilo, como cloroformiato de metilo, a 25-45°C, durante 1 a 4 horas.

4) La reacción de una amida N-sustituída,

RCNHR^1 o RCR^1R^2 , con un equivalente de un agente alquilante como fluoborato de trietiloxonio, en un disolvente inerte como éter, cloroformo o similares, a 0-23°C, durante 10 minutos a 2 horas.

5) Conversión de un imidoéster fácilmente asequible, RCNR' (R' puede ser hidrógeno) en el imidoéster deseado, RCNR^1 , por reacción del primero con una alquilamina, $\text{R}'\text{NH}_3$,

en una mezcla de agua y un disolvente no miscible como éter o cloroformo, a 0-23°C, durante 5 minutos a 1 hora.

b). Imidohaluros sustituidos:

Cloruro de cloropiperidinometilico, cloruro de clorodimetilforminio, cloruro de clorodietilforminio y similares.

Estos imidohaluros reactivos (b) se preparan convenientemente por cualquiera de diversos procedimientos conocidos,

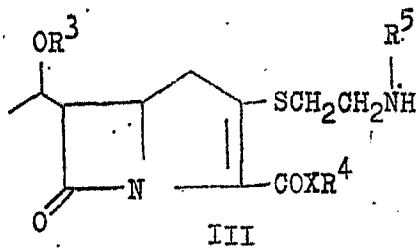
1 tales como:

1) La reacción de una amida N,N-disustituída,

5 $\text{R}^1\text{C}(=\text{O})\text{NR}^2$, con un agente halogenante como cloruro de tionilo, fosgeno, pentacloruro de fósforo o similares, en un disolvente inerte como cloroformo, cloruro de metileno y similares, a 0-40°C, durante 1 a 5 horas.

La reacción en la que intervienen los reactivos (a) puede ser descrita representativamente mediante el siguiente esquema:

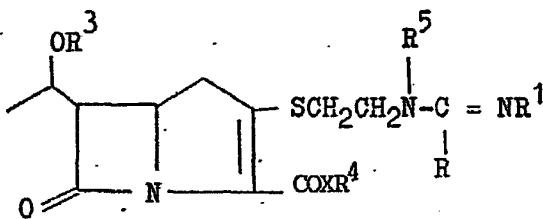
10



15



20



25

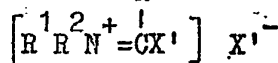
donde OR'' es el grupo saliente del imidoéster reactivo y R, R¹, R³, R⁴ y X son los definidos anteriormente. Esta reacción es especialmente adecuada para las realizaciones donde R⁴ y R⁵ son hidrógeno y X es oxígeno.

30

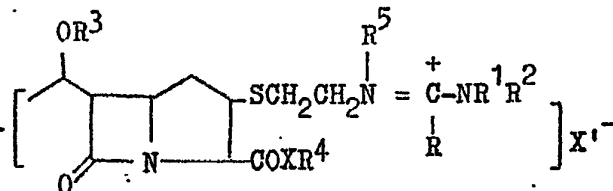
La reacción en la que intervienen los reactivos (b) puede ser descrita representativamente mediante el siguiente

1

esquema: R

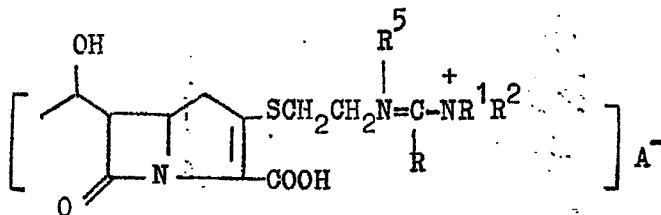


III



5

hidrólisis suave
pH 3-6



2

10

donde todos los símbolos son los definidos anteriormente.

Cuando se desea el producto 2, los valores adecuados para R³ y R⁴ son trimetilsililo y X es oxígeno.

15

2) Guanidinas:

En general, los compuestos de la Clase 2 pueden prepararse convenientemente por reacción de III con: (a) una -OR"-pseudourea (v.g. O-alkil, O-aril) o una S-alkil o S-aril-pseudotiourea o (b) por reacción de un compuesto de la Clase 3 (supra) con amoníaco o con un compuesto amínico tal como una alquilamina, aralquilamina o heteroaralquilamina.

20

Los disolventes adecuados para estas reacciones son el agua y las mezclas acuosas tamponadas de disolventes orgánicos polares, a pH 7-9 o disolventes orgánicos polares anhidros como dimetilformamida o hexametilfosforamida, a una temperatura de 0 a 40°C, durante 1 a 24 horas.

25

Como reactivos adecuados (a) y (b) citamos los siguientes:

30

1 (a) -OR-pseudoureas y -SR-pseudotioureas:

O-metilpseudourea, S-metilpseudotiourea, S-metilpseudotiourea, O-2,4-diclorofenilpseudourea, S-p-nitrofenilpseudotiourea, O-N,N-trimetilpseudourea y similares.

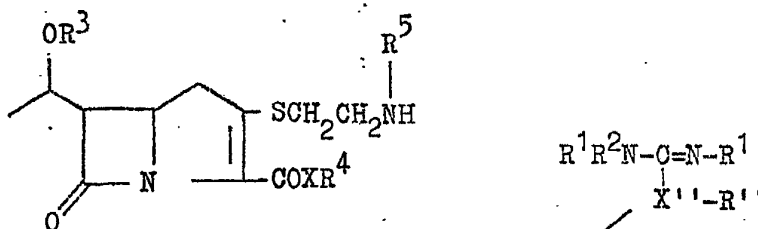
5 (b) Reactivos amínicos:

Metilamina, etilamina, 2-aminopirimidina, dimetilamina, metilbencilamina, 3-aminometilpiridina, 2-aminometiltiofeno, etanolamina, dimetilaminoetilamina, N-2-(aminoetil)pirrolidina, ciclohexilamina, n-heptilamina, isopropilamina, 2-metilalilamina, 3-fenil-1-propilamina, 2-amino-4-picolina, 2-aminopiridina, 3-amino-4-carbetoxipirazol, 2-aminotiazol, 5-amino-3-metilisotiazol y 3-amino-1,2,4-tiazol.

10

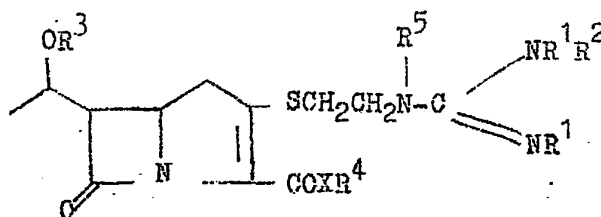
La reacción en la que intervienen los reactivos (a) puede ser indicada representativamente mediante el siguiente esquema:

18



20

28

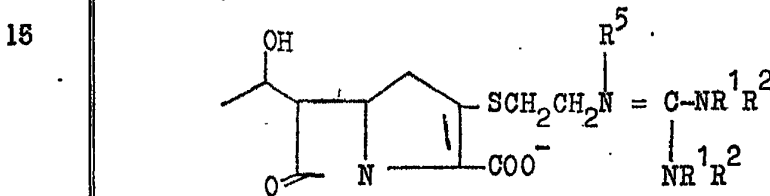
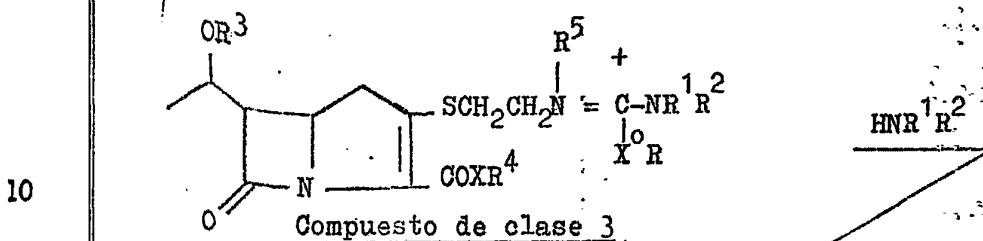


30

III

1 donde R^3 , X , R^4 , R^1 y R^2 son los definidos anteriormente;
"X" es O o S y R'' es el definido anteriormente y preferible-
mente es alquilo inferior o arilo.

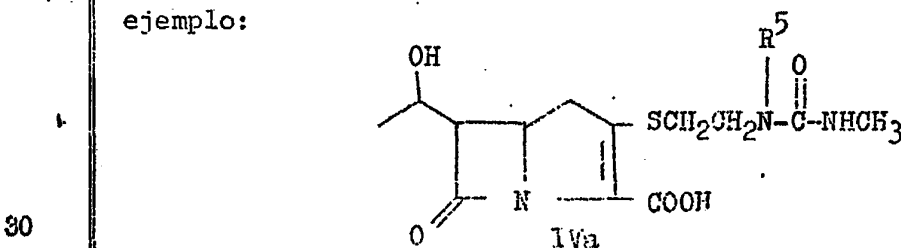
5 La reacción en la que intervienen los reactivos (b)
puede ser representativamente indicada en el siguiente es-
quema:

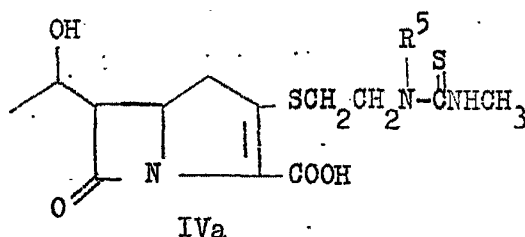


20 donde X^0 es O o S y todos los demás símbolos son los defi-
nidos anteriormente.

3) Pseudoureas sustituidas:

25 En general, los compuestos de la Clase 3 pueden pre-
pararse convenientemente por reacción de una carbamil- o tio-
carbamil-tienamicina N-sustituída IVa (ver supra), por
ejemplo:





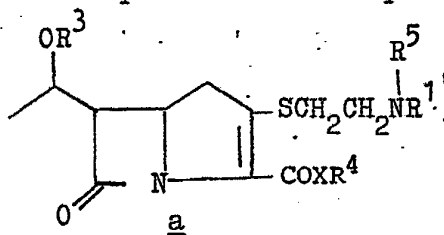
5

con un agente alquilante (b) tal como un haluro de alquilo o aralquilo activo o un éster sulfúrico.

10

Los disolventes adecuados para la reacción anterior son los alcoholes inferiores, dioxano y acetonitrilo, a una temperatura de 20 a 60°C, durante 1 a 4 horas.

Los reactivos IVa adecuados para el esquema de reacción anterior son las N-alquiltienamicinas y N-aciltienamicinas:



20

donde R³, R⁵, X y R⁴ son los definidos anteriormente y R^{1'} es acilo definido anteriormente y preferiblemente está seleccionado entre el grupo formado por

25

$\text{-C(=O)-NR}^1\text{R}^2$ y $\text{-C(=S)-NR}^1\text{R}^2$ (R¹ y R² son los definidos anteriormente), tales como carbamilo, metilcarbamilo, etilcarbamilo, fenilcarbamilo, p-bromofenilcarbamilo, feniltiocarbamilo, metiltiocarbamilo, dimetilcarbamilo y similares.

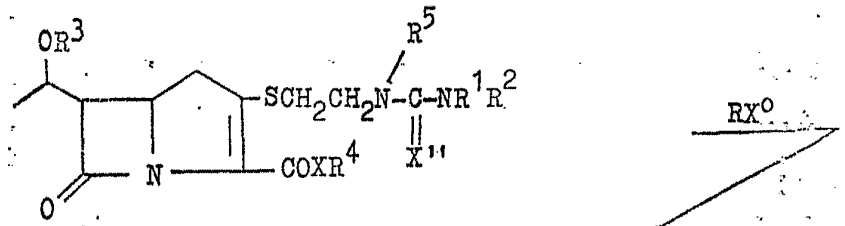
30

Los agentes alquilantes (b) adecuados son: yoduro de metilo, bromuro de bencilo, sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo, bromuro de alilo, bromuro de 2-tienilo, bromuro de metalilo, bromuro de p-nitrobencilo, éter metilclorometílico y similares.

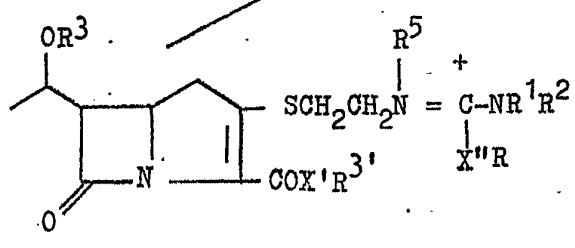
1

La reacción en la que intervienen los reactivos IVa y (b) anteriores puede ser representativamente descrita mediante el siguiente esquema:

5



10



15

donde X'' es O o S; X⁰ es halógeno como bromo, yodo y sulfato de alquilo; RX⁰ es el agente alquilante y R¹, R⁵, R², R³, X, R⁴ y R son los definidos anteriormente.

20

Los productos de esta invención (I) forman una amplia variedad de sales farmacológicamente aceptables tales como sales de adición de ácido, v.g. con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, toluen-p-sulfónico y metanosulfónico. Las sales de esta invención son derivados no tóxicos farmacológicamente aceptables que pueden utilizarse como ingrediente activo en dosis farmacéuticas unitarias adecuadas. Asimismo, pueden combinarse con otras drogas para formar composiciones con un amplio espectro de actividad.

25

Los nuevos compuestos son valiosos antibióticos activos contra diversas bacterias Gram-positivas y Gram-negati-

30

1 vas y, por consiguiente, encuentran utilidad en medicina
humana y veterinaria. Los compuestos de esta invención, por
lo tanto, pueden utilizarse como drogas antibacterianas pa-
5 ra el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias
Gram-positivas o Gram-negativas, por ejemplo contra
Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Klebsiella pneumo-
niae, Serratia, Salmonella typhosa, Pseudomonas y Bacterium
proteus. Los antibacterianos de esta invención pueden ser
utilizados además como aditivos para los piensos de animales,
10 para la preservación de alimentos y como desinfectantes. Por
ejemplo, pueden emplearse en composiciones acuosas a concen-
traciones que oscilan entre 0,1 y 100 partes de antibiótico
por millón de partes de solución para destruir o inhibir
el crecimiento de las bacterias perjudiciales sobre el equi-
15 po dental y médico y como bactericidas en aplicaciones in-
dustriales, por ejemplo en las pinturas al agua y en el
agua blanca de las fábricas de papel para inhibir el creci-
miento de bacterias perjudiciales.

20 Los productos de esta invención pueden utilizarse sólo
o en combinación como ingrediente activo en diversas varie-
dades de preparados farmacéuticos. Estos antibióticos y sus
correspondientes sales pueden emplearse en forma de cápsu-
las o tabletas, polvos, soluciones líquidas o como suspen-
siones o elixires. Pueden administrarse por vía oral, intra-
25 venosa o intramuscular.

30 Las composiciones se presentan preferiblemente en una
forma adecuada para su absorción por el tracto gastrointes-
tinal. Las tabletas y cápsulas para administración oral pue-
den encontrarse en forma de dosis unitaria y pueden contener
excipientes convencionales como agentes ligantes, por ejem-

1 plo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto
o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar,
almidón de maíz, fosfato cálcico, sorbitol o glicina; lu-
bricantes, por ejemplo estearato magnésico, talco, polieti-
5 lenglicol o sílice; desintegrantes, por ejemplo almidón de
patata o agentes humectantes aceptables como laurilsulfato
sódico. Las tabletas pueden ser recubiertas por métodos
conocidos en este campo. Los preparados líquidos orales
pueden adoptar la forma de suspensión, solución o emulsión
10 acuosa u oleosa, jarabes, elixires, etc o pueden presentar-
se como productos secos, para su reconstitución con agua o
con otros vehículos adecuados antes de su uso. Estos prepara-
dos líquidos pueden contener los aditivos convencionales co-
mo agentes suspensores, por ejemplo jarabe de sorbitol, me-
15 tilcelulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroxietil-
celulosa, carboximetilcelulosa, estearato de aluminio gelifi-
cado o aceites comestibles hidrogenados, por ejemplo aceite
de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos,
etilenglicol o alcohol etílico; preservativos, por ejemplo
20 p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico. Los
supositorios contendrán las bases convencionales para supo-
sitorios, v.g. manteca de cacao u otro glicérido.

Las composiciones para inyección pueden presentarse en
forma de dosis unitaria en ampollas o en envases de dosis
25 múltiples con un preservativo añadido. Las composiciones
pueden adoptar formas como suspensiones, soluciones o emul-
siones en vehículos acuosos u oleosos y pueden contener
agentes de formulación como agentes suspensores, estabilizan-
tes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente acti-
30 vo puede encontrarse en forma de polvo para su reconstitu-

1 ción con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril exen-
ta de pirógenos, antes de su uso.

5 Las composiciones también pueden prepararse en formas
adecuadas para su absorción a través de las membranas mucos-
sas de la nariz y de la garganta o de los tejidos bronquia-
les y pueden convenientemente adoptar la forma de polvo,
inhalaciones líquidas, cápsulas, unguentos para la garganta,
etc. Para la medicación de los ojos u oídos, los preparados
pueden presentarse como cápsulas individuales, en forma lí-
quida o semisólida o pueden utilizarse como gotas, etc.

10 Las aplicaciones tópicas pueden formularse en bases
hidrófobas o hidrófilas como unguentos, cremas, lociones,
pinturas, polvos, etc.

15 Asimismo, además de un vehículo, estas composiciones
pueden contener otros ingredientes como estabilizantes, li-
gantés, antioxidantes, preservativos, lubricantes, agentes
suspensores, agentes modificadores de la viscosidad o agen-
tes saborizantes y similares. Además, también pueden incluir-
se en la composición otros ingredientes activos para propor-
20 cionar 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 liberación rápida.

25 La dosis a administrar depende en alto grado del estado
del sujeto en tratamiento y del peso del huésped, la vía
y frecuencia de administración, siendo preferida la vía pa-
renteral para las infecciones generalizadas y la vía oral
para las infecciones intestinales. En general, una dosis
oral diaria está constituida por alrededor de 2 a 600 mg de
30 ingrediente activo por kg de peso corporal del sujeto, en

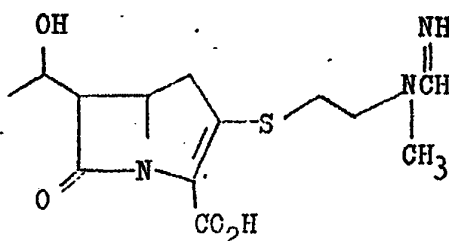
1 una o más aplicaciones al día. Una dosis diaria preferida para adultos humanos está comprendida aproximadamente entre 15 y 150 mg de ingrediente activo por kg de peso corporal.

5 Las composiciones de esta invención pueden administrarse en varias dosis unitarias como, por ejemplo, en dosis sólidas o líquidas ingeribles por vía oral. Las composiciones por cada dosis unitaria, ya sea líquida o sólida, pueden contener de 0,1 % a 99 % de material activo, siendo los límites preferidos alrededor de 10 a 60 %. La composición
10 generalmente contiene alrededor de 15 a 1500 mg del ingrediente activo; sin embargo, en general, es preferible emplear una dosis comprendida aproximadamente entre 100 y 1000 mg. En la administración parenteral, la dosis unitaria es habitualmente el compuesto puro en una solución acuosa
15 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.

20 EJEMPLO 1

Preparación de N-metil-N-formimidoil-tienamicina



30 Se disuelven 14 mg de N-metiltienamicina en 2,5 ml de tampón de fosfato 0,1N a pH 7 y la solución se ajusta a pH 8,5 con una bureta automática que dispensa NaOH 1N. Manteniendo un pH de 8,5, se añaden 25 mg de hidrocloreuro de

1 formimidato de metilo a la solución magnéticamente agitada.
Al cabo de 20 minutos se añaden otros 25 mg de formimidato
de metilo. Se deja que la reacción transcurra durante otros
5 25 minutos y el pH se ajusta a 7,0 con HCl 2,5N. Después
toda la solución se cromatografía a través de resina Do-
wex 50 x 4 (26 cc, ciclo Na⁺, 200-400 mallas), eluyendo con
agua. El derivado N-metil-N-formimidóilico eluye en 3-4 vo-
lúmenes de columna y se liofiliza hasta formar un sólido
blanco (3 mg).

10 UV (tampón de fosfato 0,1N, pH 7)^λ_{max}: 298 nm.
IR (suspensión de Nujol): 1760, 1710 cm⁻¹
RMN (100 MHz, D₂O) δ: 1,32 (d, J = 6 Hz, CH₃-CH), 3,12
(s, NCH₃), 7,86 (s, N-C=N).

15 H

EJEMPLO 2

N-Formimidóil-N-etil-tienamicina

15 Una solución de 5,6 mg de N-etiltienamicina en 2,8 ml
de tampón de fosfato 0,2N a pH 7 se ajusta a pH 8,5 y se
añaden 50 mg de hidrocloreuro de formimidato de etilo. El
20 pH se mantiene a 8,5 mediante la adición de una solución
1N de hidróxido sódico bajo el control de un estatímetro
de pH. La mezcla se agita a 23° durante 25 minutos y se añaden
otros 50 mg del formimidato. Al cabo de 25 minutos se
neutraliza la mezcla de reacción con ácido clorhídrico diluí-
do y se cromatografía sobre una columna de 1,5 x 15 cm de
resina Dowex 50 x 4 (ciclo Na⁺, 200-400 mallas). La columna
se eluye con agua a un caudal de 0,5 cc/minuto y el efluen-
te se explora por cromatografía de líquidos a alta presión
(Porasil C¹⁸, 1/4" x 1', 0,63 x 2,5 cm; disolvente: solución
25 0,01N de NaHPO₄; caudal: 2 cc/minuto; tiempo de retención
30

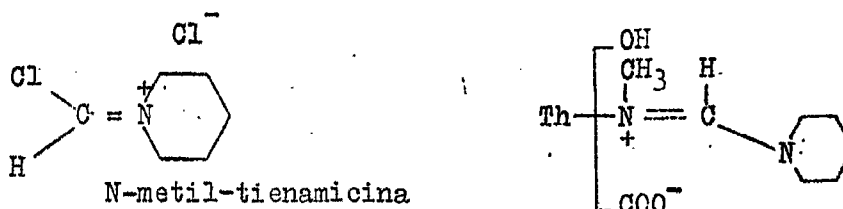
1 de la N-etiltienamicina = 5 minutos, tiempo de retención
de la N-formimidol- y N-etil-tienamicina = 9,5 minutos).
Las fracciones de producto combinadas (UV 42 ODU a λ_{max} :
3 98 m μ) se evaporan hasta 5 ml y se liofilizan para formar
un polvo blanco.

EJEMPLO 3

Sililación de N-metil-tienamicina

10 A una suspensión de 8 mg de N-metil-tienamicina en
1 ml de tetrahidrofurano, bajo una corriente de nitrógeno,
se añaden 0,1 ml de hexametildisilazano y 20 μ l de trimetil-
clorosilano. La mezcla se agita fuertemente a 25° durante
20 minutos y después se centrifuga para separar el cloruro
amónico. El líquido que sobrenada se evapora hasta formar
15 un aceite bajo una corriente de nitrógeno y el aceite resi-
dual se utiliza directamente en nuevas reacciones.

EJEMPLO 4



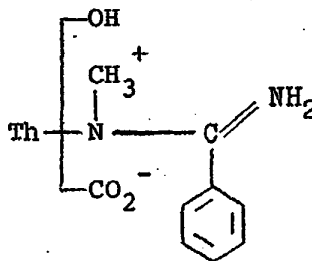
Preparación del derivado N-metil-N-piperidin-1-il-metilénico
de tienamicina

25 Se sililan 57 mg de N-metil-tienamicina por el procedi-
miento anteriormente descrito. El antibiótico sililado se
disuelve en 6 cc de cloruro de metileno en un matraz con
un tapón de diafragma, bajo una presión positiva de nitró-
geno y se enfría en un baño de acetona y hielo seco. A la
solución magnéticamente agitada se añaden 180 μ l de una so-
30 lución de 664 micromoles de trietilamina en cloruro de me-

1 tileno. A continuación se agrega una solución de 67 mg
(405 micromoles) de cloruro de cloropiperidinometilo en
465 microlitros de cloruro de metileno. Al cabo de una hora
en un baño de hielo seco, la solución reaccionante
5 se agrega rápidamente sobre 50 ml de una solución de tetra-
hidrofurano/tampón de fosfato 1N, pH 7,0 (1:1). Después
la mezcla se concentra a vacío hasta 10 ml para formar una
solución homogénea. La solución se lava dos veces con 5 ml
cada vez de acetato de etilo y dos veces con 5 ml de éter
10 y se bombea brevemente a vacío. Esta solución acuosa se
cromatografía después sobre una columna de resina XAD-2
(lecho de 60 ml). El producto se eluye en tetrahidrofurano
acuoso al 10 % (después de la elución con agua) para obte-
ner el producto que se recupera por liofilización.

15

EJEMPLO 5



20

Preparación de N-metil-N-bencimidoil-tienamicina

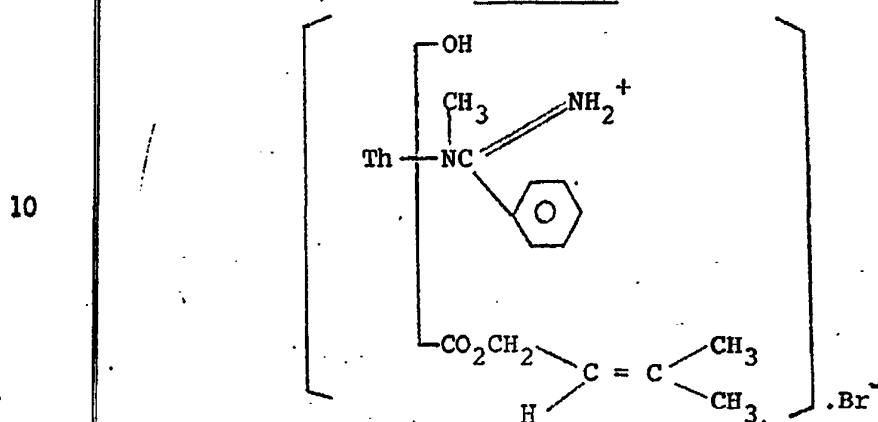
25

30

Se disuelven 59 mg de N-metil-tienamicina en 4,5 ml de una solución de N,N-dimetilformamida al 33 %/tampón de fosfato (0,05N) a pH 7 y se ajusta a pH 9,5 empleando NaOH 2,5N con una bureta dispensadora automática. La solución se agita magnéticamente a 25°C y se añaden de una sola vez 340 mg de bencimidato de metilo.HCl. Al cabo de 30 minutos, la solución se extrae dos veces con un volumen igual de cloroformo y se ajusta con una solución acuosa diluída de ácido fosfórico a pH 7,0. La solución tamponada se cromatografía

1 tografía sobre resina XAD-2 (65 ml). La columna se eluye
primero con agua y después con una solución acuosa de tetra-
hidrofurano al 10 % que eluye el producto. Esta fracción
se concentra hasta la mitad de su volumen y se liofiliza pa-
5 ra obtener el producto deseado.

EJEMPLO 6



Preparación del éster 3-metil-2-buten-1-ílico de N-metil-
N-bencimidóil-tienamicina

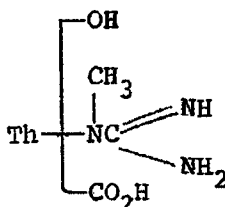
Se disuelven 5,9 mg de N-metil-N-bencimidóil-tienamici-
na en 100 μ l de hexametilfosforamida conteniendo 4,8 μ l de
1-bromo-3-metil-2-buteno y 0,5 μ l de trietilamina y se agi-
ta magnéticamente a 22°C. Al cabo de una hora, la mezcla
20 de reacción cruda se cromatógrafía sobre una placa de gel
de sílice de 250 μ de espesor, y se desarrolla en cloroformo/
etanol 8:2. Se separa la banda de R_f 0,1-0,3 y se eluye
con etanol. Se aísla el hidrobromuro del éster 3-metil-2-
buten-1-ílico de la bencimidóiltienamicina en forma sólida
25 después de precipitar de una solución de etanol-cloroformo
con hexano.

30

1

EJEMPLO 7

5



10

Preparación de N-metil-N-guanil-tienamicina

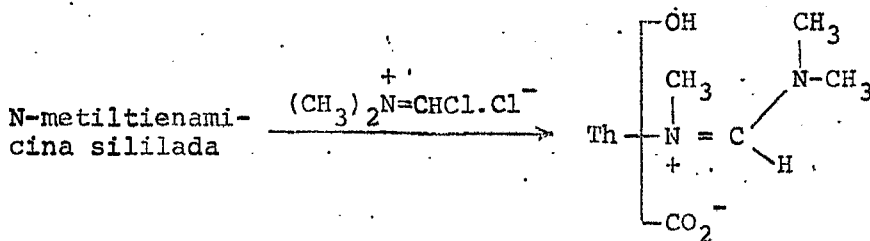
Se disuelven 8,9 mg de N-metil-tienamicina en 0,7 ml de tampón de fosfato 0,1N a pH 7 y 0,3 ml de N,N-dimetilformamida y la solución se lleva a pH 9,5 por adición de una solución de hidróxido sódico 2,5N. A la solución magnéticamente agitada se añaden 43 mg de hidrógeno-sulfato de O-metilisourea produciéndose un ligero descenso del pH. Se agrega una cantidad adicional de solución de hidróxido sódico para devolver el pH a 9,5 y la solución se agita durante 30 minutos a 23°C. Después la solución se neutraliza a pH 7,0. La solución conteniendo una mezcla de N-metil-tienamicina y N-metil-N-guanil-tienamicina se cromatografía en una columna de 20 cc de resina Dowex 50 x 4 (ciclo Na⁺, 200-400 mallas) y el producto se recupera por liofilización.

15

20

EJEMPLO 8

25



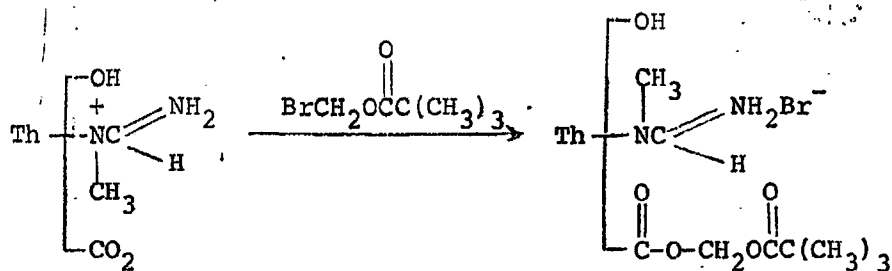
Preparación de N-metil-N-dimetilaminometil-tienamicina

30

Se sililan 16,5 mg de N-metil-tienamicina con 200 µl de hexametildisilazano y 60 µl de trimetilborosilano en la

1 forma habitual. La N-metil-tienamicina sililada se suspende
en 1 ml de cloroformo (exento de etanol) con agitación mag-
nética bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfría a
5 -45°C y se añade una solución de 21 µl de trietilamina en
21 µl de cloroformo, seguido de una solución de 11,5 mg de
cloruro de (clorometil)dimetilamonio en 50 µl de cloroformo.
La mezcla se calienta a -25°C durante 1 hora y se añaden
5 ml de tampón de fosfato 0,1N a pH 7. La mezcla se agita
fuertemente durante 15 minutos. Se separa la fase acuosa
10 que contiene la N-dimetilaminometileno-tienamicina que se
recupera después de cromatografiar sobre resina Dowex 50 x 4

EJEMPLO 9



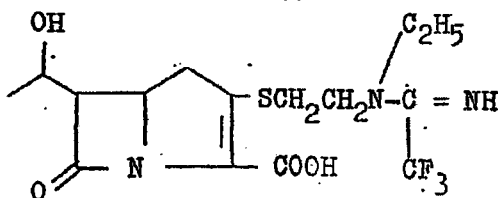
Preparación del hidrobromuro del éster pivaloximetílico de
N-formimidoil-N-metil-tienamicina

20 Se disuelven 10 mg de N-formimidoil-N-metil-tienamicina
en 200 µl de hexametilfosforamida que contiene 10 µl de pivalato de bromometilo y 1 µl de trietilamina y se agita
magnéticamente a 22°C. Al cabo de 2 horas, la solución de
hexametilfosforamida se disuelve en 2 ml de cloruro de metileno y el producto se precipita con una solución de hexano-éter al 50 %. El precipitado se disuelve en una solución
25 acuosa de tetrahidrofurano al 10 % y se cromatografía en
una columna rellena de resina XAD-2. Se aísla el éster pivaloximetílico de la N-formimidoil-N-metil-tienamicina en
30 forma sólida después de eluir la columna con tetrahidrofurano

1 rano y liofilizar.

EJEMPLO 10

Preparación de N-etil-N-trifluoracetimidoil-tienamicina



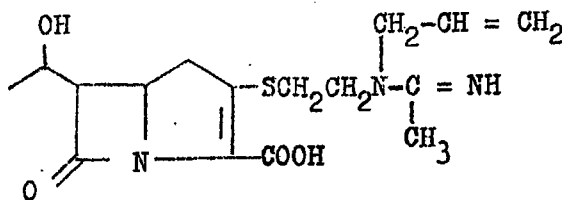
10 Se disuelven 199 mg de N-etil-tienamicina en 7 ml de
tampón de fosfato 0,1N a pH 7 y se ajusta a pH 8,5 con una
solución de hidróxido sódico 1N. Mientras se mantiene este
pH con una bureta automática, se añade de una sola vez una
solución de 355 µl de trifluoracetimidato de metilo en
15 2,5 ml de dioxano. Al cabo de 30 minutos se reajusta el
pH a 7,0 por adición de ácido clorhídrico 1N. Después la
solución se cromatografía sobre una resina de Dowex 50 x 4
(200 cc, ciclo Na⁺, 200-400 mallas) y se eluye con agua.
El derivado de N-etil-N-trifluoracetimidoil-tienamicina
20 eluye en el primer medio volumen de columna. Este eluato
se recromatografía de forma similar sobre Dowex 50 x 4
(100 cc, ciclo Na⁺, 200-400 mallas) y el primer volumen de
columna se concentra y cromatografía sobre resina XAD-2
(30 cc). El derivado de N-etil-N-trifluoracetimidoil-tienami
25 cina eluye en 2,5-5,0 volúmenes de columna y se liofiliza
hasta formar un sólido blanco.

1

EJEMPLO 11

Preparación de N-alil-N-acetimidoil-tienamicina

5



10

Se disuelven 190 mg de N-alil-tienamicina en 13 ml de tampón de fosfato 0,1N a pH 7 y se enfría en un baño de hielo con agitación magnética. La solución se ajusta a pH 8,5 empleando una solución de hidróxido sódico 2,5N, dispensada de una bureta automática. Manteniendo un pH de 8,5, se añaden poco a poco 400 mg de hidrocloreuro de acetimidato de etilo, a lo largo de algunos minutos. Transcurridos 40 minutos más, la solución se ajusta a pH 7,0 con ácido clorhídrico 2,5N. Después la solución se cromatografía sobre resina Dowex 50 x 8 (250 cc, ciclo Na⁺, 100-200 mallas) y se eluye con agua. El derivado N-alil-N-acetimidoílico eluye en 1-2 volúmenes de columna (240-520 cc) y se liofiliza para formar un sólido blanco.

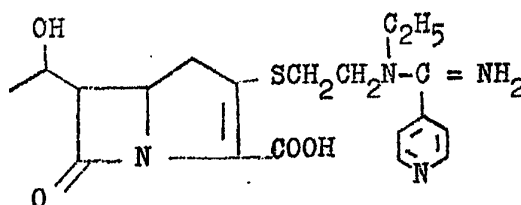
15

20

EJEMPLO 12

Preparación de N-etil-N-[(4-piridil)(imino)metil] tienamicina

25



30

Se disuelven 80 mg de N-etil-tienamicina en 24,7 mg (0,294 milimoles) de bicarbonato sódico en 2,0 ml de agua a 25°C. En esta solución se disuelven 80 mg (0,538 milimoles

1 de isonicotinimidato de metilo y se sigue el progreso de la
reacción mediante cromatografía de líquidos de alta presión
5 con partes alícuotas tomadas a intervalos regulares: instru-
mento Waters; 0,2 x 61 cm, columna de fase invertida Bond-
pak C₁₈; 1,5 ml/minuto, tetrahidrofurano al 10 %; monito-
res de UV (254 nm) e I.R. La reacción es esencialmente com-
pleta en 40 minutos y la solución reaccionante se cromato-
grafía directamente sobre una columna de resina XAD de
10 18,4 x 270 mm, eluyendo primero con agua destilada desioni-
zada y después cambiando a tetrahidrofurano acuoso al 10 %.
El eluato se examina por ultravioleta y cromatografía de
líquidos a alta presión para localizar el producto puro.
Las fracciones correctas se combinan y liofilizan para dar
el producto en forma de polvo esponjoso incoloro.

15

EJEMPLO 13

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 pero sustituyendo el reactivo por una cantidad equivalente de 4-tiazol-carboximidato de metilo, se obtiene N-etil-N-[(4-tiazolil)-(imino)metil]tienamicina.

20

EJEMPLO 14

Preparación de N-alilformamida

25

Una mezcla de 5,00 g (87,6 milimoles) de alilamina y 5,26 g (87,6 milimoles) de formiato de metilo se agita a 25°C durante 2 horas. Transcurrido este tiempo, se monta en el matraz de reacción una corta columna de destilación y la N-alilformamida deseada se recoge a 89-90°C/0,7 mm, como aceite incoloro. Rendimiento: 7,0 g (94 %).

IR (CHCl₃): 3380, 1680 cm⁻¹.

30

RMN (CHCl₃) δ : 8,1 (1H, s ancho), 6,4-7,9 (1H, muy ancho), 5,5-6,3 (1H, m), 4,9-5,5 (2H, m) 3,8 (2H, m).

EJEMPLO 15

Preparación de hidrócloruro de N-alilformimidato de etilo

Se añaden 2,66 g (24,47 milimoles) de cloroformiato de etilo mediante una jeringa a 2,08 g (24,47 milimoles) de N-alilformamida en un matraz seco, bajo nitrógeno. Después la mezcla resultante se agita a 25°C durante 2 horas, durante las cuales se desprende rápidamente CO₂. La mezcla de reacción se calienta después a 45°C hasta que cesa el desprendimiento de gas (2 horas). Después el producto viscoso se enfría y se mantiene a un vacío de 0,2 mm durante 2 horas para eliminar todas las sustancias volátiles.

EJEMPLO 16

Preparación de N-dimetilaminoformimidato de metilo

A una solución agitada de 0,22 g de N,N-dimetilformhidrazida en 2,0 ml de cloroformo, bajo nitrógeno, se añaden 0,5 ml de cloroformiato de metilo. La mezcla se calienta a 40°C durante 3 horas y después se evapora bajo nitrógeno. La mezcla se tritura con éter anhidro. La solución que sobrenada se decanta y el residuo se seca en una corriente de nitrógeno. Rendimiento: 284 mg.

RMN (CDCl₃) δ : 9,13 (CH), 3,80 (OCH₃), 3,01 (N(CH₃)₂).

EJEMPLO 17

Preparación de ciclopropilformamida

Se agita a 25°C, durante 2 horas, una mezcla de 5,00 g (87,6 milimoles) de ciclopropilamina y 5,26 g (87,6 milimoles) de formiato de metilo (se observa un efecto exotérmico inicial). Después la mezcla se introduce en un evaporador rotatorio para separar el metanol formado en la reacción. La materia residual se destila a través de una cabeza de columna corta para dar 6,92 g (93 %) de la N-ciclopropilfo

1 mida deseada en forma de aceite incoloro.

RMN (CDCl₃) δ : 8,1 (1H, s ancho), 6,8-8,5 (1H, ancho),
2,4-3,0 (1H, m), 0,4-1,0 (4H, m).

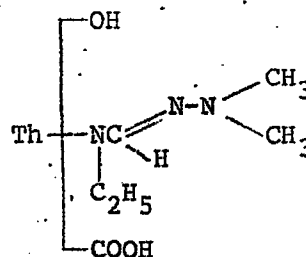
5 EJEMPLO 18

Preparación de N-ciclopropilformimidato de etilo

Se añaden mediante una jeringa 4,078 g (37,58 milimoles) de cloroformiato de etilo a 3,194 g (37,58 milimoles) de N-ciclopropilformamida en un matraz seco, bajo nitrógeno. Después de un periodo de inducción de 30 segundos, comienza un rápido desprendimiento de gas. La mezcla de reacción resultante se agita a 25°C hasta que ya no puede detectarse más desprendimiento de gas (alrededor de 4 horas) y después el producto viscoso se somete a un vacío de 0,5 mm durante una hora para eliminar el cloroformiato de etilo que no haya reaccionado. El análisis RMN del producto muestra el protón formílico a 9,37 δ como singlete ancho (solución en CDCl₃).

15 EJEMPLO 19

20 Preparación de N-etil-N'-dimetilamino-N-formimidoil-tienamicina

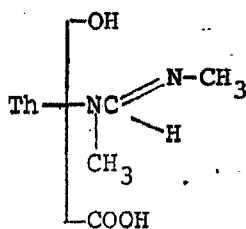


25 Se disuelven 115 mg de N-etil-tienamicina en 7 ml de tampón de fosfato 0,1N a pH 7 y el pH de la solución se ajusta a 8,5 mediante una bureta automática que dispensa NaOH 1N. A esta solución agitada se agregan 284 mg de hidroclo-
30 ruro de N-dimetilaminoformimidato de metilo mientras el pH

1 se mantiene a 8,5. Al cabo de 20 minutos, el pH de la solu-
ción se ajusta a 7,0 empleando HCl 2,5N y la solución se
5 cromatografía sobre resina Dowex 50 x 4 (53 cc, ciclo Na⁺,
200-400 mallas), eluyendo con agua desionizada. La cromato-
grafía se realiza en una columna con camisa de agua a 3°. El derivado N-etil-N'-dimetilamino-N-formimidofílico eluye
10 en dos volúmenes de columna y se liofiliza para formar un
sólido blanco.

EJEMPLO 20

Preparación de N,N'-dimetil-N-formimidoil-tienamicina



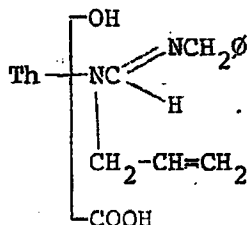
20 Se disuelven 140 mg de N-metil-tienamicina en 10 ml de
tampón de fosfato 0,1N a pH 7 y el pH de la solución se ajus-
ta a 8,5 con una bureta automática que dispensa NaOH 1N. A
esta solución se añaden 200 µl de hidrocloreuro de N-metilfor-
mimidato de metilo mientras el pH se mantiene a 8,5. Al cabo
de 40 minutos, el pH se ajusta a 7,0 empleando HCl 2,5N y
25 la solución se cromatografía sobre resina Dowex 50 x 4
(72 cc, ciclo Na⁺, 200-400 mallas), eluyendo con agua desio-
nizada. El derivado N,N'-dimetil-N-formimidofílico eluye en
2 volúmenes de columna y se liofiliza para formar un sólido
blanco.

1

EJEMPLO 21

Preparación de N-alil-N'-bencil-N-formimidoil-tienamicina

5



10

Se disuelven 110 mg de N-alil-tienamicina en 7 ml de tampón de fosfato 0,1N a pH 7 y el pH de la solución se ajusta a 8,5 con una bureta automática que dispensa NaOH 1N. Se añade una solución de 572 mg de fluoborato de N-bencil-formimidato de etilo en 2 ml de p-dioxano a la solución tamponada mientras se mantiene el pH a 8,5. Al cabo de 20 minutos, el pH de la solución se ajusta a 7,0 con HCl 2,5N y se cromatografía sobre resina Dowex 50 x 4 (53 cc, ciclo Na⁺, 200-400 mallas), eluyendo con agua desionizada. La cromatografía se realiza en una columna con camisa de agua a 3°C. El derivado N-alil-N'-bencil-N-formimidoílico eluye en dos volúmenes de columna y se liofiliza hasta formar un sólido blanco.

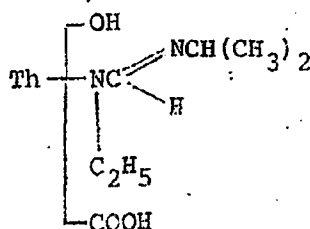
15

20

EJEMPLO 22

Preparación de N-etil-N'-isopropil-N-formimidoil-tienamicina

25



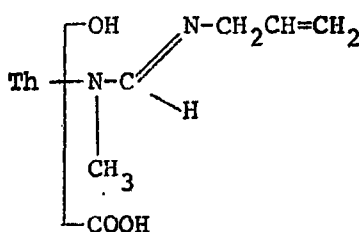
30

Se disuelven 110 mg de N-etil-tienamicina en 7 ml de tampón de fosfato 0,1N a pH 7 y el pH de la solución se ajusta

1 ta a 8,5 con una bureta automática que dispensa NaOH 1N.
Se añade una solución de 300 mg de hidrocloreuro de N-isopropilformimidato de metilo en 1 ml. de p-dioxano a la solución tamponada y magnéticamente agitada, mientras el pH
5 se mantiene a 8,5. Al cabo de 25 minutos, el pH de la solución se ajusta a 7,0 con NaOH 2,5N y se cromatografía sobre resina Dowex 50 x 4 (53 cc, ciclo Na⁺, 200-400 mallas), eluyendo con agua desionizada. La cromatografía se realiza
10 en una columna con camisa de agua a 3°C. El derivado N-etil-N'-isopropil-N-formimidóilico eluye en dos volúmenes de columna y se liofiliza para formar un sólido blanco.

EJEMPLO 23

Preparación de N-metil-N-(N'-alil-formimidóil) tienamicina



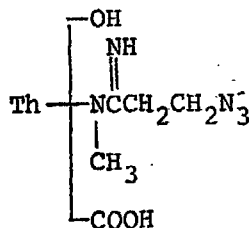
20 A 123 mg (0,452 milimoles) de tienamicina previamente enfriada se añaden 13 ml de tampón de fosfato 0,1N frío. La solución se ajusta a pH 9 con hidróxido sódico 1N. A esta solución básica a 2°C se añaden de una sola vez 0,3 g de hidrocloreuro de N-alilformimidato de etilo. El pH des-
25 ciente a 7,3 y se devuelve a 8,5 con hidróxido sódico adicional. La mezcla de reacción se agita a 2°C durante 30 minutos más y el pH se ajusta a 7 con ácido sulfúrico 0,1N frío. La mezcla de reacción se cromatografía en una columna de Dowex 50 x 4 (60 ml, 200-400 mallas), eluyendo con agua
30 a un caudal de 0,5 ml/cm² de lecho de resina. Después de

1 despreciar los primeros 400 ml de eluato, los 150 ml siguientes se liofilizan para dar el producto.

EJEMPLO 24

Preparación de N-metil-N-(3-azidopropionimidoil) tienamicina

5



10

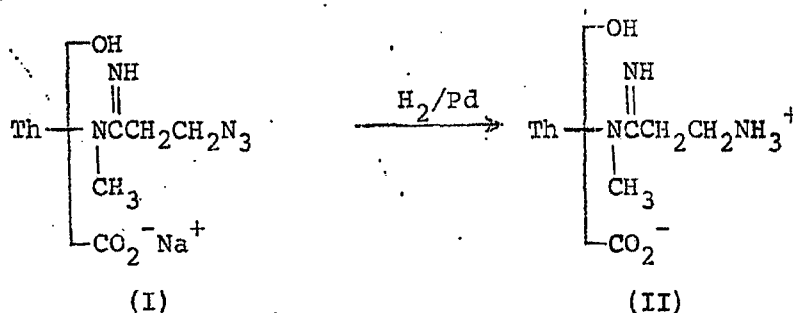
A una solución de 133 mg de N-metil-tienamicina en 10 ml de tampón de fosfato 0,1M a pH 7,0 se añaden 1,2 g de 3-azidopropionimidato de O-etilo.HCl mientras la solución se mantiene a pH 8,5 con NaOH 2,5N. La mezcla se agita a 0°C durante media hora, después se neutraliza con HCl 2,5N a pH 7,0, se concentra a 5 ml y se cromatografía en una columna de Dowex 50 W x 8 (forma Na) (1,5" x 12", 3,7 x 30 cm), que se eluye con agua para dar el producto deseado.

15

EJEMPLO 25

20

Preparación de N-metil-N-(3-aminopropionimidoil) tienamicina



25

EJEMPLO 26

Preparación de N-metil-N-nitroguanil-tienamicina

30

Se disuelven 131 mg de N-metil-tienamicina en una solución de 10 ml de dimetilsulfóxido, 0,30 ml de tri-n-butil-

1 amina y 0,3 g de 2-metil-1-nitro-2-tiopseudourea. La solu-
ción se calienta en un baño de agua a 45°C mientras se ha-
ce pasar por la misma una intensa corriente de nitrógeno.
5 Al cabo de 50 minutos se concentra la solución bajo alto
vacío hasta 1,0 ml y se disuelve en 7 ml de tampón de fos-
fato 0,05N a pH 7. La tiopseudourea que no ha reaccionado
se precipita y separa por filtración. La solución se pro-
matografía después sobre resina Dowex 50 x 4 (53 cm³, 200-
10 400 mallas, ciclo Na⁺) y se eluye con agua. El derivado
N-nitroguanílico eluye en el primer volumen de columna y
se liofiliza para formar un sólido.

EJEMPLO 27

Preparación de N-bencilformimidato de etilo

15 Se enfría en un baño de agua de hielo una solución
de 690 mg (5,1 milimoles) de N-bencilformamida en 5 ml de
cloruro de metileno y se pone bajo una capa de argón. La
solución se agita mientras se añaden gota a gota 4,9 ml
(4,9 milimoles) de fluoborato de trietiloxonio 1M en clo-
20 ruro de metileno. Al cabo de un tiempo de reacción de 45 mi-
nutos, la mezcla se concentra a sequedad a presión reducida
a la temperatura ambiente y el residuo se seca a presión
reducida sobre P₂O₅. El espectro de resonancia magnética
nuclear del producto en deuterocloroformo está totalmente
25 de acuerdo con la estructura del producto de un complejo de
eterato de fluoborato de N-bencilformimidato de etilo.

EJEMPLO 28

Preparación de N-isopropilformamida

30 Se disuelven 1,13 g (0,98 ml) de formamida en 10 ml de
tolueno que contiene 4,7 g de ácido toluensulfónico. A la
mezcla anterior se añaden 2,95 g (4,25 ml) de isopropilami-

1 na. La mezcla se calienta a reflujo durante la noche bajo una
corriente suave de nitrógeno. Se filtra la solución y el to-
lueno se evapora a presión reducida. El aceite residual se
5 destila a 59-62°C/0,07 mm para dar 1,0 g del producto de-
seado.

EJEMPLO 29

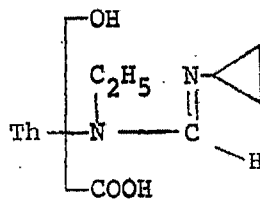
Preparación de N-isopropilformimidato de metilo

10 Se tratan 535 mg de isopropilformamida con una cantidad
equivalente (440 µl) de cloroformiato de etilo durante 2-3
horas, bajo nitrógeno, a 40-45°C. La mezcla se lava sucesi-
vamente con éter de petróleo, éter anhidro y benceno, dando
el producto en forma de aceite.

EJEMPLO 30

Preparación de N-etil-N-(N'-ciclopropilformimidóil) tienamicina

15



20

Se ajustan 100 mg de N-etiltienamicina en 10 ml de tam-
pón de fosfato 0,1M, pH 7,0, y se mantiene a pH 8,5-9,0
mientras se añaden gota a gota a la solución 300 mg de hidro-
cloruro de N-ciclopropilformimidato de etilo. La mezcla se
agita a 23° durante 40 minutos, después se neutraliza y se
cromatografía en una columna cambiadora de ion de Dowex 50 x
25 8 (forma Na) (1,5" x 10", 3,8 x 25,4 cm). La columna se elu-
ye con agua, recogién dose fracciones de 6,5 ml. Se combinan
las fracciones 43 a 95, se concentran y liofilizan para dar
el producto sólido.

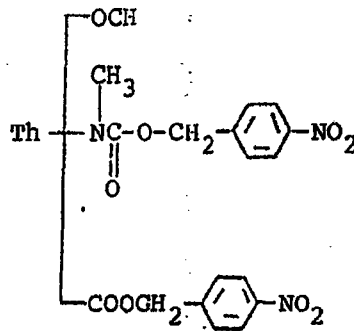
30

1

EJEMPLO 31

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

5



10

Etapa A

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

15

A 220 mg de N-metiltienamicina en 60 ml de agua a 0°C se añaden sucesivamente 679 mg de NaHCO₃, 60 ml de dioxano y después, con agitación, 1,1 equivalentes de cloroformiato de p-nitrobencilo, durante un periodo de 1,5 minutos. La mezcla se deja reaccionar durante 10 minutos y después se extrae tres veces con éter etílico frío. Por electroforesis (tampón de fosfato 0,05M, pH 7, 50 V/cm, 20 minutos) se demuestra que no hay presente N-metil-tienamicina libre. El extracto acuoso se ajusta a pH 2,2 con solución de H₃PO₄ 1M y se extrae tres veces con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se extrae de nuevo con LiOH 0,1N hasta pH 8,2. El pH final se ajusta a 7,0 con H₃PO₄ 1M y la muestra se liofiliza.

20

25

Etapa B

Ester p-nitrobencílico de N-metil-N-(p-nitrobenciloxicarbonil) tienamicina

30

Se agita durante 3 horas a 25°C una mezcla de 295 mg

1 de sal de litio de p-nitrobenciloxicarbonil-N-metil-tienami-
cina y 0,4 g de bromuro de p-nitrobencilo en 3 ml de hexametil
5 fosforamida. La solución se diluye con 50 ml de acetato de
etilo y se extrae sucesivamente con tres porciones de agua,
tampón de fosfato a pH 7 y solución saturada de cloruro só-
dico. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico y se
evapora a 5 ml haciendo que cristalice el producto. Los cris-
tales se recogen y se lavan con acetato de etilo.

Etapa C

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

A una solución de 135 mg del éster p-nitrobencílico de
N-metil-N-p-nitrobenciloxicarbonil-tienamicina en 50 ml de
15 cloruro de metileno a 0°C se añaden con intensa agitación
0,5 ml de ácido fluobórico 0,006M en éter-cloruro de metile-
no (3:1), seguidos inmediatamente de 10 ml de una solución
enfriada de diazometano 0,6M en cloruro de metilo. El diazo-
metano se decolora en 1 minuto. La solución se extrae con
20 10 ml de tampón de fosfato 0,1N, se seca y se evapora a volu-
men reducido. La solución se aplica sobre dos placas de gel
de sílice de 1000 micras de 8" x 8" (20 x 20 cm), que se de-
sarrollan con acetato de etilo/cloroformo 3:1. La banda que
contiene el éster p-nitrobencílico de O,N-dimetil-N-p-nitro-
benciloxicarbonil-tienamicina se eluye con acetato de etilo
25 y el producto se recupera por evaporación del eluato.

EJEMPLO 32

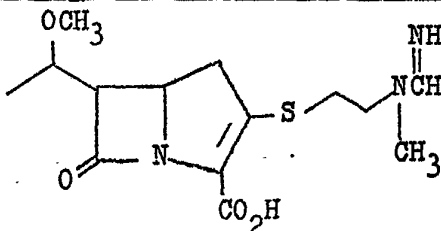
O,N-Dimetil-tienamicina

Una solución de 20 mg de éster p-nitrobencílico de O,N-
30 dimetil-N-(p-nitrobenciloxicarbonil) tienamicina en 2 ml de
tetrahidrofurano y 1 ml de etanol se hidrogena a 50 psig

1 (3,5 kg/cm² manométricos) y 23°C, en presencia de 20 mg
de óxido de platino durante 2,5 horas. Se filtra el catali-
zador y al filtrado se añade 1 ml de tampón de fosfato 0,1N
5 a 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 aceta-
to 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.
10 La solución acuosa se aplica a una columna de resina XAD-2
(20 ml). La columna se eluye primero con agua y después con
tetrahidrofurano al 10 %. El eluato de tetrahidrofurano se
concentra y liofiliza dando O,N-dimetiltienamicina práctica-
mente pura.

15 EJEMPLO 33

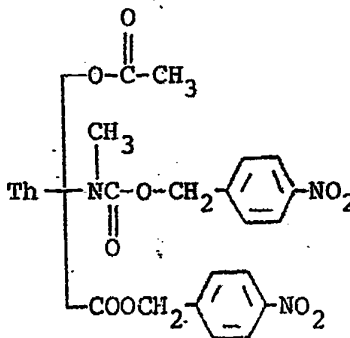
Preparación de O,N-dimetil-N-formimidoil-tienamicina



20 Se disuelven 14 mg de O,N-dimetil-tienamicina en 2,5 ml
de tampón de fosfato 1N a pH 7,0 y la solución se ajusta
a pH 8,5 con una bureta automática que dispensa NaOH 1N. Man-
25 teniendo un pH de 8,5, se añaden 25 mg de hidrocloreuro de
formimidato de metilo a la solución magnéticamente agitada.
Al cabo de 20 minutos se añaden 25 mg más de formimidato de
metilo. Se deja que la reacción transcurra durante otros
25 minutos y el pH se ajusta a 7,0 con HCl 2,5N. Toda la
30 solución se cromatografía después sobre resina Dowex 50 x 4
(26 cc, ciclo Na⁺, 200-400 mallas), eluyendo con agua. El

1 derivado O,N-dimetil-N-formimidóilico eluye en 3-4 volúmenes
de columna y se recupera por liofilización.

EJEMPLO 34



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

15 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 mezcla se deja reaccionar a 25°C durante 3 horas y después se bombea a sequedad a vacío. El residuo sólido se disuelve en cloroformo y se cromatografía en una placa de gel de sílice de 1000 micras (8" x 8", 20 x 20 cm) en acetato de etilo/cloroformo 3:1, dando el éster p-nitrobencílico de O-acetil-N-metil-N-(p-nitrobenciloxicarbonil) tienamicina.

20

EJEMPLO 35

O-Acetil-N-metil-tienamicina

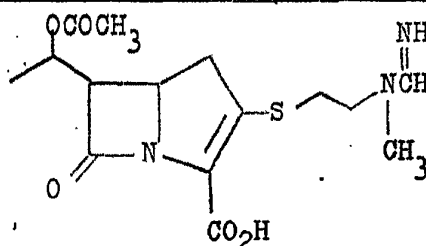
25 Una solución de 20 mg del éster p-nitrobencílico de O-acetil-N-metil-N-(p-nitrobenciloxicarbonil) tienamicina en 2 ml de tetrahidrofurano y 1 ml de etanol se hidrogena a 50 psig (3,5 kg/cm²) y 23°C, en presencia de 20 mg de óxido de platino, durante 2,5 horas. Se filtra el catalizador y se añade al filtrado 1 ml de tampón de fosfato 0,3M a pH 7. La solución se evapora a presión reducida hasta 2 ml y la

30

1 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
5 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 resina XAD-2 (20 ml). La
columna se eluye primero con agua y después con tetrahidro-
furano al 10 %. Se concentra el eluato de tetrahidrofurano
y se liofiliza para dar O-acetil-N-metil-tienamicina prácti-
camente pura.

10 EJEMPLO 36

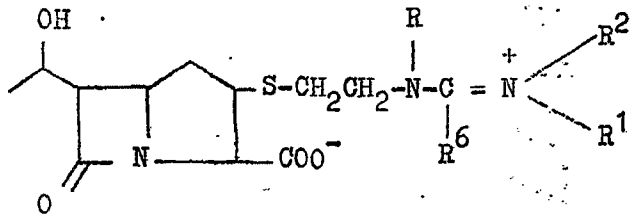
Preparación de O-acetil-N-metil-N-formimidoil-tienamicina





20 Se disuelven 14 mg de O-acetil-N-metil-tienamicina en
2,5 ml de tampón de fosfato 0,1N a pH 7 y la solución se
ajusta a pH 8,5 con una bureta automática que dispensa
NaOH 1N. Manteniendo un pH de 8,5, se añaden 25 mg de hidro-
cloruro de formimidato de metilo a la solución magnéticamen-
te agitada. Al cabo de 20 minutos se agregan otros 25 mg de
formimidato de metilo. Se deja que la reacción transcurra
25 durante 25 minutos más y el pH se ajusta a 7,0 con HCl 2,5N.
Después toda la solución se cromatografía sobre resina Do-
wex 50 x 4 (26 cc, ciclo Na⁺, 200-400 mallas), eluyendo con
agua. Se combinan y liofilizan las fracciones que contienen
O-acetil-N-metil-N-formimidoil-tienamicina.

EJEMPLO 37

1 Siguiendo el procedimiento indicado en el texto y ejem
 5 plos anteriores, se obtienen los siguientes compuestos de
 esta invención. Los reactivos, imidoésteres e imidohaluros,
 utilizados en la reacción con tienamicina o con un deriva-
 do de la misma para formar los siguientes compuestos son
 conocidos o pueden ser preparados como se ha descrito ante-
 riormente:




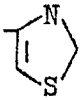





15



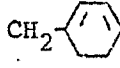
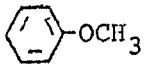
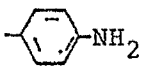
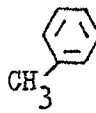
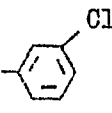
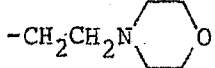

Compues to	R	R ⁶	R ¹	R ²
1	CH ₃	CH ₃	H	H
2	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
3	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
4	CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	H
5	CH ₃	CF ₃	H	H
6	CH ₃		H	H
7	CH ₃		H	H





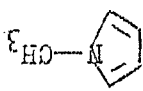
20

25

30

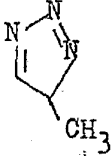

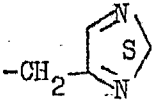
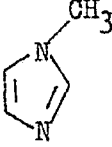
1	Compues to	R	R ⁶	R ¹	R ²
	8	CH ₃		H	H
5					
	9	CH ₃		H	H
10	10	CH ₃	H	-CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃	H
	11	CH ₃	H	-CH(CH ₂) ₃	H
	12	CH ₃	H	-CH(CH ₃) ₃	H
	13	CH ₃	H	-CH ₂ CH ₃	H
	14	CH ₃	H	-CH ₂ -CH=CH ₂	H
15	15	CH ₃	H	-CH ₂ -C=CH ₂ CH	H
	16	CH ₃	H		H
	17	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H
	18	CH ₃	H	-CH ₂ CF ₃	H
20	19	CH ₃	H	-CH ₂ COOM	H
	20	CH ₃	H	-OCH ₃	H
	21	CH ₃	H	CH ₂ CH=CH-CH ₃	H
	22	CH ₃	H	-CH ₂ 	H
25	23	CH ₃	H		H
	24	CH ₃	H		H
20	25	CH ₃	H		H

	Compues to	R	R ⁶	R ¹	R ²
1	26	CH ₃	H		H
5	27	CH ₃	H		H
	28	CH ₃	H		H
10	29	CH ₃	H		H
	30	CH ₃	H		H
15	31	CH ₃	H		H
20	32	CH ₃	H		H
25	33	CH ₃	H		H
30	34	CH ₃	H		H

Compounds	R	R ₆	R ₁	R ₂
35	CH ₃	H	-CH ₂ - 	H
36	CH ₃	H	-CH ₂ - 	H
37	CH ₃	H	-CH ₂ - 	H
38	CH ₃	H	CH ₃	C ₂ H ₅
39	CH ₃	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
40	CH ₃	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂
41	CH ₃	H	CH ₃	∅
42	CH ₃	H	CH ₃	CH ₂ CH=CH ₂
43	CH ₃	-C=CH ₂	H	H
44	CH ₃	CH ₃	H	H
45	CH ₃		H	H
46	CH ₃		H	H

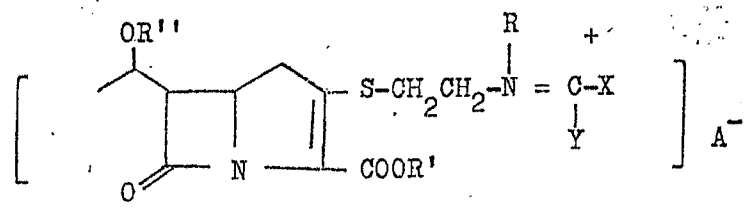
1
5
10
15
20
25
30

1
5
10
15
20
25
30

Compues to	R	R ⁶	R ¹	R ²
47	CH ₃		H	H
48	CH ₃		H	H
49	CH ₃	H		H
50	CH ₃		H	H
51	CH ₃	CH ₃	-C ₂ H ₅	H
52	CH ₃	CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	H
53	CH ₃	CH ₃	-CH ₃	-C ₂ H ₅
54	CH ₃	CH ₃	-C(CH ₃) ₃	H
55	CH ₃	H	-CH-C≡CH	H
56	-C ₂ H ₅	CH ₃	H	H
57	-C ₂ H ₅	H	-CH ₃	H
58	-C ₂ H ₅	H	-CH ₃	CH ₃
59	-C ₂ H ₅	CH ₃	-CH ₃	
60	-CH ₂ ∅	H	H	H
61	-CH ₂ ∅	H	-CH ₃	H
62	-CH ₃	H	-CH ₂ CH ₂ OH	H
63	CH ₃	H	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H
64	CH ₃	H	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H

Compues to	R	R ⁶	R ¹	R ²
65	CH ₃	NH ₂	CH ₃	H
66	CH ₃	NH ₂	CH ₃	CH ₃
67	CH ₃	NH-CH ₃	H	H
68	CH ₃	NHCH ₃	CH ₃	H
69	CH ₃	NH ₂	NH ₂	H
70	CH ₃	SCH ₃	H	H
71	CH ₃	SCH ₃	CH ₃	H
72	CH ₃	H	OCH ₃	H
73	CH ₃	-CH ₂ Br	H	H
74	CH ₃	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H

15



20

Compues to	R	R'	R''	X	Y	A ⁻
75	CH ₃	-CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	H	NH ₂	H	Cl ⁻
76	CH ₃	-CH ₂ --OCH ₃	H	NH ₂	H	Cl ⁻
77	CH ₃	-CH ₂ OC(=O)C(CH ₃) ₃	H	NHCH ₃	H	Cl ⁻
78	CH ₃	-CH ₂ OOC(=O)C(CH ₃) ₃	H	NH ₂	CH ₃	CH ₃ COO ⁻
79	C ₂ H ₅	-CH ₂ O-C(=O)-C(CH ₃) ₃	H	NH ₂	H	Cl ⁻
80	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃	H	NH ₂	CH ₃	H ₂ PO ₄ ⁻
81	CH ₃	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃	H	NHCH ₃	H	Cl ⁻

25

30

Compuesto	R	R'	R''	X	Y	A ⁻
82	CH ₃	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\emptyset$	H	NH ₂	H	Cl
83	CH ₃	-5-indanilo	H	NH ₂	H	Cl
84	CH ₃	ftalidilo	H	NH ₂	H	Cl
85	CH ₃	Na	SO ₃ ⁻	NH ₂	H	-
86	CH ₃	Na	PO ₃ H ⁻	NH ₂	H	-
87	CH ₃	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	SO ₃ ⁻	NH ₂	H	-
88	CH ₃	$-\text{CH}_2\text{O}-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	PO ₃ H ⁻	NH ₂	H	-

EJEMPLO 38

Preparación de composiciones farmacéuticas

Una forma de dosis unitaria consiste en mezclar 120 mg de N-metil-N-formimidoil-tienamicina con 20 mg de lactosa y 5 mg de estearato magnésico e introducir 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, tales como comprimidos y píldoras. Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la preparación de formulaciones farmacéuticas:

<u>Tabletas</u>	<u>Por tableta</u>
N-Metil-N-formimidoil-tienamicina	125 mg
Almidón de maíz, Farmacopea de Estados Unidos	6 mg
Fosfato dicálcico	192 mg
Lactosa, Farmacopea de Estados Unidos	190 mg

El ingrediente activo se mezcla con el fosfato dicálcico-

1 co, la lactosa y alrededor de la mitad del almidón de maíz.
Después la mezcla se granula con pasta de almidón de maíz
al 15 % (6 mg) y se tamiza groseramente. Se seca a 45°C y
5 se tamiza de nuevo a través de tamices del n° 16. Se agregan
el resto del almidón de maíz y el estearato magnésico y la
mezcla se comprime en tabletas, de aproximadamente 0,5"
(12,7 mm) de diámetro y un peso de 800 mg cada una.

Solución parenteral

Ampollas:

10 N-Metil-N-formimidoil-tienamicina 500 mg

Solución oftálmica

N-Metil-N-formimidoil-tienamicina 100 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa 5 mg

Agua estéril hasta 1 ml

15 Solución ótica

N-Metil-N-formimidoil-tienamicina 100 mg

Cloruro de benzalconio 0,1 mg

Agua estéril hasta 1 ml

Ungüento tópico

20 N-Metil-N-formimidoil-tienamicina 100 mg

Polietylenglicol 4000, Farmacopea de Estados Unidos 400 mg

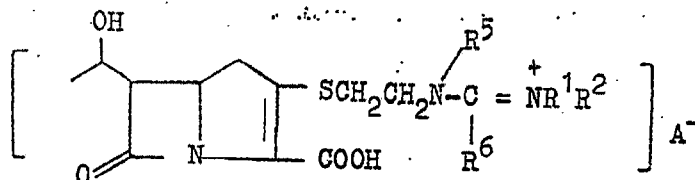
Polietylenglicol 400, Farmacopea de Estados Unidos 1,0 g

25 El ingrediente activo de las formulaciones anteriores
puede ser administrado sólo o en combinación con otros ingre-
dientes biológicamente activos como, por ejemplo, con otros
agentes antibacterianos como lincomicina, una penicilina,
estreptomina, novobiocina, gentamicina, neomicina, colisti-
30 na y kanamicina o con otros agentes terapéuticos como pro-
benecid.

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

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para la preparación de derivados
N-alqui-N-iminometilicos de tienamicina de fórmula:



10 y sus sales, ésteres, éteres y amidas farmacéuticamente
aceptables; donde:

A es un contraión;

R⁶ está seleccionado entre el grupo formado por R,
y -NR¹R²;

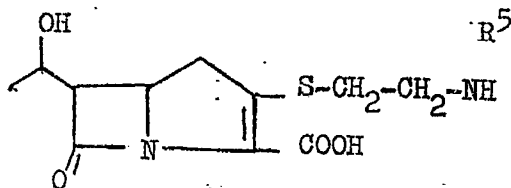
15 R¹ y R² están seleccionados independientemente entre
R, hidrógeno, nitro, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de
carbono, amino, monoalquilamino, dialquilamino y trialquil-
amino donde los radicales alquilo contienen de 1 a 6 átomos
de carbono; R¹ y R² pueden estar unidos entre sí para for-
20 mar un heteroarilo o heterocíclico monocíclico o bicíclico,
sustituido o no sustituido que contiene (junco con el átomo
de nitrógeno al que están enlazados) de 4 a 10 átomos de los
que uno o más puede ser un heteroátomo adicional selecciona-
do entre oxígeno, azufre o nitrógeno;

25 R, R¹ y R² pueden ser los siguientes radicales susti-
tuidos o no sustituidos: ciano; hidrógeno; carbamoilo; car-
boxilo; alcoxicarbonilo y alquilo de 1 a 10 átomos de carbo-
no; alqueno de 2 a 10 átomos de carbono; alquino de 2 a
10 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 10 átomos de car-
30 bono; cicloalquilalquilo y cicloalquilalqueno de 4 a 12

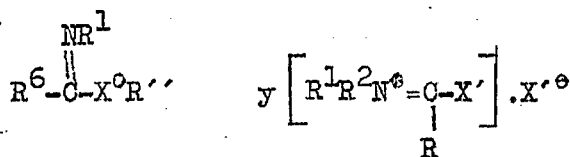
1 átomos de carbono; cicloalquenilo, cicloalquenilalquenilo y
cicloalquenilalquilo de 3 a 10, 4 a 12 y 4 a 12 átomos de
carbono, respectivamente; arilo de 6 a 10 átomos de carbo-
5 no, aralquilo, aralquenilo y aralquinilo de 7 a 16 átomos
de carbono; heteroarilo y heteroaralquilo monocíclico y bi-
cíclico de 4 a 10 átomos en el anillo de los que uno o más
es un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, azufre o ni-
trógeno y donde el radical alquilo del radical heteroaral-
quilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono; heterociclilo y
10 heterociclilalquilo monocíclico y bicíclico de 4 a 10 áto-
mos en el anillo de los que uno o más es un heteroátomo se-
leccionado entre oxígeno, azufre o nitrógeno y donde el ra-
dical alquilo del radical heterociclilalquilo contiene de 1
a unos 6 átomos de carbono;

15 y donde el o los sustituyentes antes mencionados en
R, R¹ y R² o en el anillo formado por la unión de R¹ y R²
están seleccionados entre el grupo formado por cloro, bromo,
yodo y flúor; azido; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
tio; sulfo; fosfeno; cianotio(-SCN); nitro; ciano; amino;
20 hidrazino; mono-, di- y tri-alquil-amino e -hidrazino, don-
de el radical alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono;
hidroxilo; alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquiltio
de 1 a 6 átomos de carbono; carboxilo; oxo; alcoxicarbonilo
de 1 a 6 átomos de carbono en el radical acoxi; aciloxi de
25 2 a 10 átomos de carbono; carbamoilo y mono- y di-alquilcar-
bamoilo donde los grupos alquilo contienen de 1 a 4 átomos
de carbono; y

30 R⁵ es alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono cu-
yo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de
fórmula:



1
5 o un O-derivado y/o derivado carboxílico del mismo adecuado, con un compuesto seleccionado entre el grupo formado por



10 donde $X^0 R''$ es un grupo saliente siendo X^0 oxígeno o azufre, X' es halógeno y el resto de los símbolos tienen el significado dado anteriormente.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R^6 es R y R^5 es alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono.

15 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R^6 es $-NR^1 R^2$ y R^5 es alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono.

4. Un procedimiento según la reivindicación 2, donde: R^1 y R^2 están seleccionados independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y los siguientes radicales
20 sustituidos y no sustituidos: alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alqueno de 3 a 6 átomos de carbono; cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno y cicloalquenilalquilo de 3 a 6, 4 a 7, 4 a 6 y 4 a 7 átomos de carbono respectivamente;
25 aralquilo y aralqueno de 7 a 10 átomos de carbono; y heteroaralquilo monocíclico de 5 o 6 átomos en el anillo de los que uno o más está seleccionado entre oxígeno, azufre y nitrógeno y 1 a 3 átomos de carbono en el radical alquilo; donde el o los sustituyentes de los anillos o cadenas relativos a la definición de R^1 y R^2 están seleccionados entre el
30

1 grupo formado por cloro, flúor, hidroxilo, alcoxilo de 1 a
3 átomos de carbono, dialquilamino de 1 a 3 átomos de carbono
en cada radical alquilo y alquiltio de 1 a 3 átomos de
carbono;

5 R está seleccionado entre el grupo formado por hidró-
geno; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquenilo de 2 a
6 átomos de carbono; alcoxialquilo de 2 a 6 átomos de carbono;
mono-, di- y tri-alquil(inferior)aminoalquilo de 2 a 12
10 átomos de carbono; perfluoralquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
alquiltioalquilo de 2 a 6 átomos de carbono; los siguientes
radicales sustituidos y no sustituidos; fenilo; bencilo; feniti-
lo; heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterocic-
lilalquilo monocíclicos; donde el o los sustituyentes están
seleccionados entre el grupo formado por cloro, flúor, hidroxilo,
15 alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, dialquilamino de
1 a 3 átomos de carbono en cada radical alquilo y alquiltio
de 1 a 3 átomos de carbono.

5. Un procedimiento según la reivindicación 3, donde:
20 R^1 y R^2 están seleccionados independientemente entre
el grupo formado por hidrógeno y los siguientes radicales
sustituidos y no sustituidos: alquilo de 1 a 6 átomos de
carbono; alquenilo de 3 a 6 átomos de carbono; cicloalquilo,
cicloalquilalquilo, cicloalquenilo y cicloalquenalquilo de
25 3 a 6, 4 a 7, 4 a 6 y 4 a 7 átomos de carbono y respectivamente; aralqui-
lo y aralquenilo de 7 a 10 átomos de carbono y heteroaralqui-
lo monocíclico de 5 a 6 átomos en el anillo de los que uno
o más está seleccionado entre oxígeno, azufre y nitrógeno y
1 a 3 átomos de carbono en el radical alquilo; donde el o
los sustituyentes del anillo o cadena relativos a la defini-
30 ción de R^1 y R^2 están seleccionados entre el grupo formado

1 cloro, flúor, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, dialquilamino de 1 a 3 átomos de carbono en cada radical alquilo y alquiltio de 1 a 3 átomos de carbono.

5 6. Un procedimiento según la reivindicación 4, donde: R^1 y R^2 están seleccionados independientemente entre el grupo formado por hidrógeno; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y alqueno de 2 a 6 átomos de carbono y

10 R está seleccionado independientemente entre el grupo formado por hidrógeno; alquilo; alcoxilalquilo; mono- y dialquilamino; perfluoralquilo; alquiltioalquilo y los siguientes radicales sustituidos y no sustituidos: fenilo; bencilo; fenetilo; heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo monocíclicos.

15 7. Un procedimiento según la reivindicación 5, donde R^1 y R^2 están seleccionados independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo, alqueno, nitro, amino y fenilo.

20 8. Un procedimiento según la reivindicación 6, donde: R está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoximetilo, hidroxietilo, hidroximetilo, dimetilaminometilo, metilaminometilo, trifluormetilo, metiltiommetilo, etiltiommetilo, fenilo, bencilo, fenetilo, 2-, 3- y 4-piridilo y 2-tiazolilo y 4-tiazolilo y

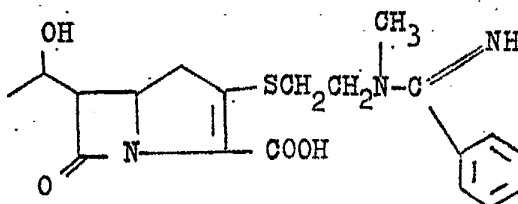
25 R^1 y R^2 están seleccionados independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, alilo y bencilo.

30 9. Un procedimiento según la reivindicación 6, donde R^1 y R^2 están independientemente seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono

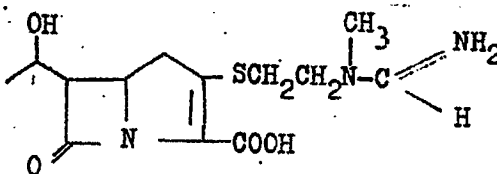
no y alquenido de 2 a 6 átomos de carbono.

10. Un procedimiento según la reivindicación 5, donde R^1 y R^2 están seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y alquenido de 2 a 6 átomos de carbono.

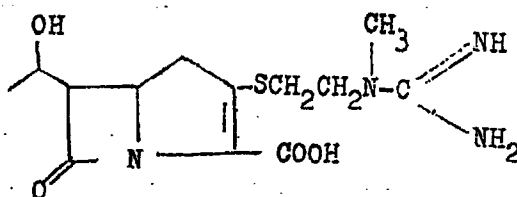
11. Un procedimiento según la reivindicación 6, donde la fórmula del compuesto obtenido es:



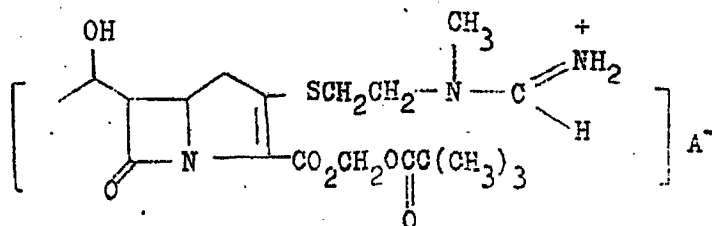
12. Un procedimiento según la reivindicación 9, donde la fórmula del compuesto obtenido es:



13. Un procedimiento según la reivindicación 10, donde la fórmula del compuesto obtenido es:



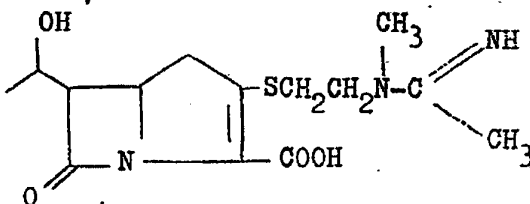
14. Un procedimiento según la reivindicación 9, donde la fórmula del compuesto obtenido es:



1 donde A es un radical salino aniónico farmacéuticamente aceptable.

15. Un procedimiento según la reivindicación 9, donde la fórmula del compuesto obtenido es:

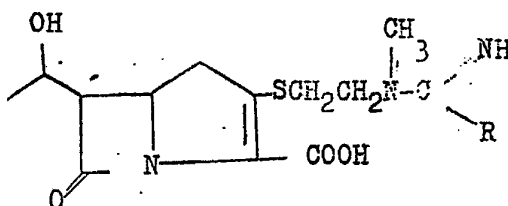
5



10

16. Un procedimiento según la reivindicación 6, donde la fórmula del compuesto obtenido es:

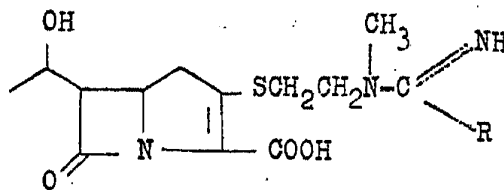
15



donde R es 3-piridilo.

17. Un procedimiento según la reivindicación 6, donde la fórmula del compuesto obtenido es:

20

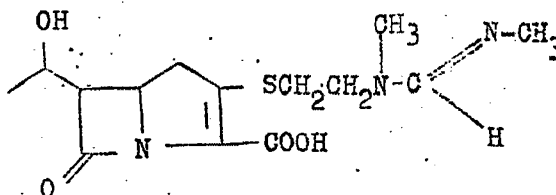


25

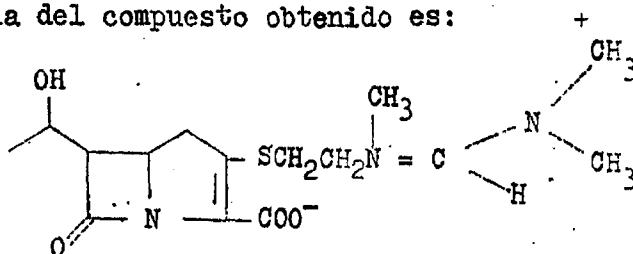
donde R es 4-tiazolilo.

18. Un procedimiento según la reivindicación 9, donde la fórmula del compuesto obtenido es:

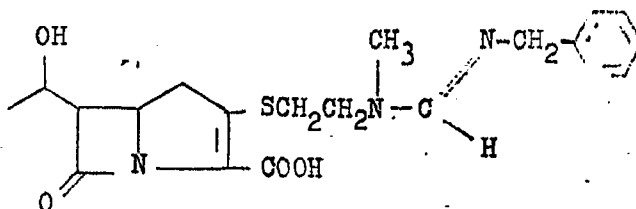
30



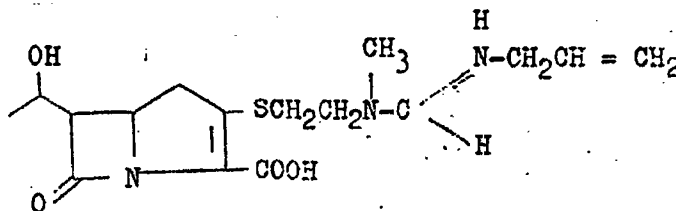
19. Un procedimiento según la reivindicación 9, donde la fórmula del compuesto obtenido es:



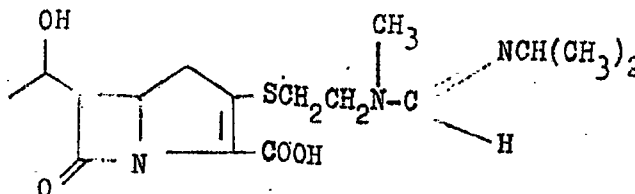
20. Un procedimiento según la reivindicación 8, donde la fórmula del compuesto obtenido es:



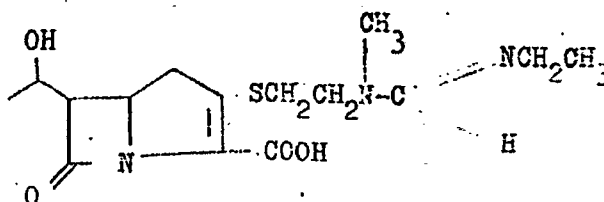
21. Un procedimiento según la reivindicación 9, donde la fórmula del compuesto obtenido es:



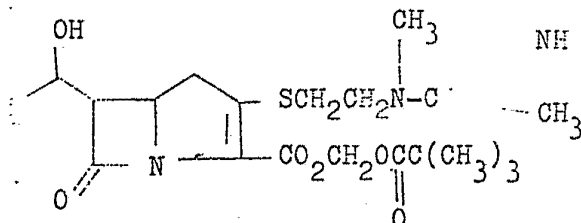
22. Un procedimiento según la reivindicación 9, donde la fórmula del compuesto obtenido es:



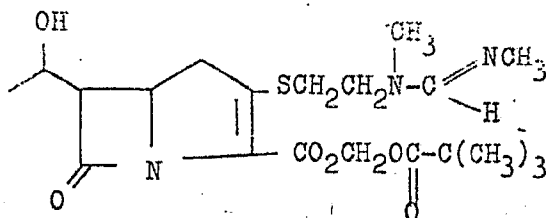
23. Un procedimiento según la reivindicación 9, donde la fórmula del compuesto obtenido es:



1 24. Un procedimiento según la reivindicación 9, donde
la fórmula del compuesto obtenido es:



25. Un procedimiento según la reivindicación 9, donde
la fórmula del compuesto obtenido es:



15 26. 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 N-AL-
QUIL-N-IMINOMETILICOS DE TIENAMICINA".

20

25

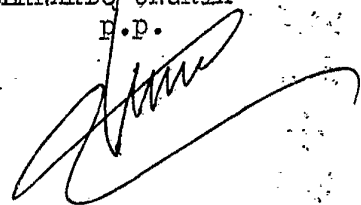
30

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre
sente Memoria descriptiva que consta de noventa y siete pá-
ginas mecanografiadas.

Madrid, 3 de mayo de 1.978

BERNARDO UNGRIA

P.P.



5

10

15

20

25

30

**POOR
QUALITY**