

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

| | | |
|-------|-------------------------------------|-------|
| 10 ES | 11 NUMERO - 479.053 | 10 A1 |
| | 21 | |
| | 22 FECHA DE PRESENTACION 29-3-79 | |

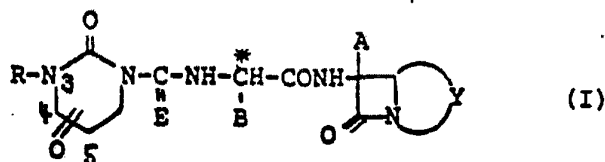
Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la presente descripción y según
tenido de la Memoria a INVENCIÓN

PATENTE DE INVENCIÓN

| | | |
|--|---|--------------------------------------|
| 30 PRIORIDADES: 31 NUMERO P 28 13 771.5 | 32 FECHA 30 de Marzo de 1978 | 33 PAIS R. Federal Alemana |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D205/08 // A61K 31/395 | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| 64 TITULO DE LA INVENCIÓN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS DE β -LACTAMA | | |
| 71 SOLICITANTE (S) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT | | |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE .Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana | | |
| 72 INVENTOR (ES) | | |
| 73 TITULAR (ES) | | |
| 74 REPRESENTANTE GOMEZ-ACEBO | | |

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de β -lactama, a procedimientos para su obtención, así como a su empleo.

Los nuevos compuestos se pueden representar por la fórmula I



donde

R significa alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcadienilo, donde los restos cíclicos mencionados también pueden estar enlazados a través de una agrupación alquileno con el átomo de nitrógeno, aralquilo, arilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, donde los restos mencionados pueden estar sustituidos, ó un grupo R_1 -CO- ó R_2 -SO₂,

donde

R_1 , R_2 significan alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcadienilo, donde los restos cíclicos mencionados también pueden estar enlazados a través de una agrupación alquileno con el átomo de nitrógeno, aralquilo, arilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, donde los restos mencionados anteriormente para R_1 y R_2 pueden estar sustituidos, amino, R_3 -NH-, $(R_3)_2$ -N- ó R_3 -CH=N-,

donde

R_3 es un sustituyente de la serie alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, heterociclilo, heterociclilalquilo y

R_1 significa, adicionalmente hidrógeno ó R_3-O- donde R_3 tiene el significado anteriormente indicado;

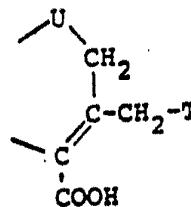
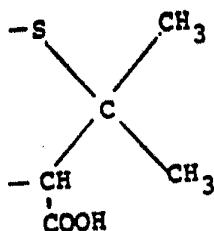
el segundo grupo carbonilo se encuentra en la posición 4 ó 5, bajo la condición de que el átomo de N en la posición 3 no esté tres veces acilado;

E significa oxígeno ó azufre;

B significa fenilo, en caso dado sustituido, un resto heterocíclico, en caso dado sustituido, ciclohexenilo ó ciclohexadienilo;

A significa hidrógeno, $-OH-O-R_4$, donde R_4 es alquilo, alqueno ó cicloalquilo, pudiendo los restos mencionados para R_4 estar sustituidos,

Y significa los grupos



donde

U significa S, O ó SO,

T significa hidrógeno, alquilo-CO-O, piridinium, aminopiridinium, carbamoilpiridinium, carbamoiloxi, azido, ciano, hidroxí, el grupo -S-fenilo, que puede estar sustituido, ó el grupo -S-Het, donde Het está por un anillo heterocíclico de 5 ó de 6 miembros, en caso dado sustituido;

y en donde el átomo de carbono, que lleva el grupo carboxilo, está enlazado al átomo de nitrógeno del anillo β -lactama y donde éstos compuestos de fórmula I, con respecto al centro de quiralidad C se pueden presentar en las configuraciones R y S posibles, así como

mezclas de los diastereomeros de ellas resultantes, así como las sales y ésteres de los compuestos de la fórmula I.

En la fórmula I está como alquilo, en caso dado sustituido R, R_1, R_2, R_3 el alquilo de cadena recta ó ramificada preferentemente con 1 hasta 6, especialmente 1 hasta 4 átomos de carbono. Como ejemplos sean mencionados el metilo, etilo, n- e i-propilo, n-, i- y t-butilo, en caso dado sustituido.

Como alquenilo, en caso dado sustituido R, R_1, R_2, R_3 está preferentemente el alquenilo de cadena recta ó ramificada, preferentemente con 2 hasta 6, especialmente 2 hasta 4 átomos de carbono. Como ejemplos sean mencionados el etenilo, propenil-(1), propenil-(2) y butenil-(3), butenil-(2), en caso dado sustituidos.

El cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalca- dienilo, en caso dado sustituido, R, R_1, R_2, R_3 es mono- ó bicíclico y contiene preferentemente 3 hasta 10, especialmente 3, 5 ó 6 átomos de carbono. Como ejemplos sean mencionados ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexa- dienilo, cicloheptilo, biciclo-[2.2.1]-heptilo, biciclo-[2.2.2]- octilo y adamantilo, en caso dado sustituidos.

Los restos carbocíclicos mencionados pueden estar también enlazados a través de una agrupación alquilenos con 1 hasta 4 átomos de carbono, preferentemente un puente $-CH_2-$ ó $-CH_2-CH_2$ con el N-átomo del sistema 1,3-diazaciclohexánico.

Como arilo, en caso dado sustituido R, R_1, R_2, R_3 está arilo, preferentemente con 6 hasta 10 átomos de carbono en la parte arilo. Como ejemplo sean mencionados el fenilo ó naftilo, en caso dado sustituido. Los sustituyentes en el anillo fenilo se encuentran en la posición o, m ó p. Además sean mencionados los restos



Como aralquilo, en caso dado sustituido, R, R₁, R₂, R₃ está el aralquilo en caso dado sustituido en la parte arilo y/o alquilo, preferentemente con 6 ó 10, especialmente 6 átomos de carbono en la parte arilo, preferentemente 1 hasta 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono en la parte alquilo, pudiendo la parte alquilo ser de cadena recta ó ramificada. Como ejemplos sean mencionados el bencilo y feniletilo, en caso dado sustituidos.

Como heterociclilo, en caso dado sustituido, R, R₁, R₂, R₃ están los anillos heteroparafínicos, heteroaromáticos y heteroolefínicos de 5 hasta 7 miembros, preferentemente 5 ó 6 miembros, preferentemente 1 hasta 3, especialmente 1 ó 2 heteroátomos iguales ó diferentes. Como heteroátomos se encuentran el oxígeno, azufre ó nitrógeno. Como ejemplos sean mencionados tienilo, furilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, oxatriazolilo, tiatriazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, tetrahidrofurano, dioxanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, pironilo-2 y -4, en caso dado sustituidos.

Los mencionados restos heterocíclicos pueden estar también enlazados a través de una agrupación alquilenos con 1 hasta 4 átomos de carbono, preferentemente un puente -CH₂- ó -CH₂-CH₂- con el átomo de nitrógeno del sistema 1,3-diazaciclohexánico.

El alquilo, alqueno, cicloalquil(alquilo), cicloalqueno(alquilo), cicloalcadieno(alquilo), aralquilo, arilo,

R, R₁, R₂ y R₃ pueden llevar uno ó varios, preferentemente 1 hasta 3, especialmente 1 ó 2 restos R₅ iguales ó diferentes. Tienen especial preferencia los mencionados restos R, R₁, R₂ y R₃ estarán insustituídos ó llevarán un sustituyente R₅.


5 El heterociclil(alquilo) R, R₁, R₂, R₃ puede llevar uno ó varios, preferentemente 1 hasta 3, especialmente 1 ó 2 restos R₆ iguales ó diferentes. Con especial preferencia el heterociclil(alquilo) R, R₁, R₂, R₃ estará insustituído ó contendrán un sustituyente R₆.


10 En las exposiciones a continuación significa la expresión "alquilo inferior", en todos los lugares, también en conexión con otros átomos ó grupos (por ejemplo, alcoxi inferior, HCON-(alquilo inferior), etc.) [↓]alquilo de cadena recta ó ramificada, preferentemente con 1 hasta 6, especialmente 1 hasta 4 átomos de carbono. Como ejemplos sean mencionados metilo, etilo, n- e i-propilo, n-, i- y t-butilo, en caso dado sustituidos. El "alquilo inferior" puede estar sustituido por 1 hasta 5, especialmente 1 hasta 3 átomos de halógeno iguales ó diferentes, entrando en consideración como átomos de halógeno, preferentemente fluor, cloro ó bromo, en especial fluor y cloro. Como ejemplos sean mencionados trifluormetilo, cloro-di-fluormetilo, bromometilo, 2,2,2-tri-fluoretilo y pentafluoretilo.

25 R₅ significa preferentemente halógeno, preferentemente fluor, cloro, bromo y iodo, en especial fluor, cloro y bromo; amino; mono-alquilo inferior-amino, preferentemente metilamino, etilamino, en especial metilamino; dialquilo inferior-amino, preferentemente dimetilamino, dietilamino, en especial dimetilamino; pirrolidilo; piperidilo; HCO-NH-; alquilo inferior-CO-NH-, preferentemente CH₃-CO-NH-; H-CO-N(alquilo inferior)-, preferentemente H-CO-N(CH₃)-, H-CO-N(C₂H₅)-; alquilo inferior-CO-N(alquilo inferior)-


30

preferentemente $\text{CH}_3\text{-CO-N(CH}_3\text{)-}$; (alquilo inferior) $_2\text{C=N-}$; alquilo inferior- $\text{SO}_2\text{-NH-}$, preferentemente $\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-NH-}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{-SO}_2\text{-NH-}$, especialmente $\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-NH-}$; alquilo inferior- $\text{SO}_2\text{-N(alquilo inferior)-}$, preferentemente $\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-N(CH}_3\text{)-}$; $\text{HO-SO}_2\text{-NH-}$; $\text{HO-SO}_2\text{-N(alquilo inferior)-}$, preferentemente $\text{HO-SO}_2\text{-N(CH}_3\text{)-}$, $\text{HO-SO}_2\text{-N(C}_2\text{H}_5\text{)-}$; amidino; (alquilo inferior) $_2\text{-N-CH=N-}$, especialmente $(\text{CH}_3)_2\text{N-CH=N-}$;

 N-CH=N- , guanidino, nitro, azido, hidroxil, alquilo inferior-oxi-, preferentemente $\text{CH}_3\text{-O-}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-}$, especialmente $\text{CH}_3\text{-O-}$, H-CO-O- , alquilo inferior- CO-O- , preferentemente $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{-CO-O-}$, $(\text{CH}_3)_3\text{C-CO-O-}$; alquilo inferior- O-CO-O- , preferentemente $\text{CH}_3\text{-O-CO-O-}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-CO-O-}$, $(\text{CH}_3)_3\text{C-O-CO-O-}$; $\text{H}_2\text{N-CO-O-}$; alquilo inferior- NH-CO-O- , preferentemente $\text{CH}_3\text{-NH-CO-O-}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{-NH-CO-O-}$; (alquilo inferior) $_2\text{N-CO-O-}$, preferentemente $(\text{CH}_3)_2\text{N-CO-O-}$; $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N-CO-O-}$,

 N-CO-O- , $\text{H}_2\text{N-SO}_2\text{-O-}$; alquilo inferior- $\text{NH-SO}_2\text{-O-}$, preferentemente $\text{CH}_3\text{-NH-SO}_2\text{-O-}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{-NH-SO}_2\text{-O-}$, (alquilo inferior) $_2\text{-O-}$, preferentemente $(\text{CH}_3)_2\text{N-SO}_2\text{-O-}$, $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N-SO}_2\text{-O-}$; HOOC- , $\text{H}_2\text{N-CO-}$; (alquilo inferior) $_2\text{N-CO-}$, especialmente $(\text{CH}_3)_2\text{N-CO}$ y $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N-CO-}$; OHC- , $\text{HO-SO}_2\text{-O-}$, HS- ; alquilo inferior- S- , preferentemente $\text{CH}_3\text{-S-}$, $\text{CF}_3\text{-S-}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{-S-}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-S-}$; alquilo inferior- S- , preferentemente $\text{CH}_3\text{-S-}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{-S-}$;

$\text{HO}_3\text{S-}$; alquilo inferior- $\text{SO}_2\text{-}$, preferentemente $\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-}$, $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{-}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{-SO}_2\text{-}$; el grupo $\text{H}_2\text{N-SO}_2\text{-}$; alquilo inferior- $\text{NH-SO}_2\text{-}$, preferentemente $\text{CH}_3\text{-NH-SO}_2\text{-}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{-NH-SO}_2\text{-}$; (alquilo inferior) $_2\text{N-SO}_2\text{-}$, preferentemente $(\text{CH}_3)_2\text{N-SO}_2\text{-}$, $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N-SO}_2\text{-}$;

 $\text{N-SO}_2\text{-}$; el grupo $\text{HO-SO}_2\text{-S-}$, alquilo de cadena recta ó ramificada con 1 hasta 6 átomos de carbono, especialmente metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, ó terc.-butilo, preferentemente metilo; y fenilo ó fenoxi.

En el caso de que R_6 esté en uno ó varios átomos de carbono en el heterociclilo R , R_1 , R_2 , R_3 , R_6 significa preferentemente alquilo inferior, preferentemente metilo, etilo, isopropilo, especialmente metilo; el grupo trifluormetilo; halógeno, preferentemente fluor, cloro, bromo; amino; alquilo inferior-amino, preferentemente $\text{CH}_3\text{-NH-}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{-NH-}$; dialquilo inferior-amino, preferentemente $(\text{CH}_3)_2\text{N-}$, $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N-}$; formilamino; acetilamino; $\text{CH}_3\text{-O-CO-NH-}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{O-CO-NH-}$; $\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-NH-}$; hidroxilo; metoxi, etoxi; metiltio, etiltio; $\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-}$; $\text{CH}_3\text{-SO-}$; los grupos HOOC- ; HCO- ; alquilo inferior-CO-, preferentemente $\text{CH}_3\text{-CO-}$; alquilo inferior-O-CO-, preferentemente $\text{CH}_3\text{-O-CO-}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{O-CO-}$; y -CN .

En el caso de que R_6 es un heterociclilo que contenga nitrógeno R , R_1 , R_2 , R_3 esté como sustituyente en uno ó varios átomos de nitrógeno, R^4 significa preferentemente alquilo inferior, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, especialmente metilo y etilo; el grupo $\text{-C}\equiv\text{N}$; -CHO ; -COO- alquilo inferior, preferentemente -COO-CH_3 , $\text{-COOC}_2\text{H}_5$, $\text{-COOCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{-COO-C}(\text{CH}_3)_3$; -CO-NH_2 ; -CO-NH- alquilo inferior, preferentemente -CO-NH-CH_3 , $\text{-CO-NH-C}_2\text{H}_5$, $\text{-CO-NH-CH}(\text{CH}_3)_2$; y -CO- alquilo inferior, preferentemente -CO-CH_3 , $\text{-CO-C}_2\text{H}_5$, $\text{-CO-CH}(\text{CH}_3)_2$.

R_4 significa un resto alquilo, sustituido por halógeno, preferentemente cloro y bromo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, pudiendo contener los sustituyentes alquilo en el átomo de nitrógeno del grupo amino en cada caso 1 hasta 6 átomos de carbono, ó alcoxi con 1 hasta 6 átomos de carbono; un resto alqueno con 3 hasta 6 átomos de carbono, un resto alquino con 3 hasta 6 átomos de carbono, un resto cicloalquilo con 3 hasta 7 átomos de carbono, un resto bencilo, fenilo ó naftilo.

Sin embargo tienen especial preferencia los compuestos en los cuales R_4 significa un resto alquilo insustituido con

1 hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo ó $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ y, muy especialmente, aquellos donde R_4 está por metoxi.

5 A significa preferentemente hidrógeno y metoxi y con especial preferencia hidrógeno.

E está preferentemente por oxígeno.

El fenilo B en caso dado sustituido puede llevar 1 ó varios, preferentemente 1 hasta 3, especialmente 1 ó 2 sustituyentes iguales ó diferentes. Los sustituyentes se pueden encontrar en la posición o, m y/ó p. Preferentemente se encuentra un sustituyente en la posición p ó m. Como sustituyentes sean mencionados, como ejemplo, halógeno, tal como fluor, cloro, bromo y iodo, preferentemente fluor, cloro y bromo; alquilo con 1 hasta 6, preferentemente 1 hasta 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono; ciano y metilsulfonilo. En especial, sean mencionados los restos fenilo sustituidos B el resto hidroxifenilo (preferentemente p-hidroxifenilo), el resto metilfenilo (preferentemente p-metilfenilo), el resto cianfenilo (preferentemente m- y p-cianfenilo), el resto metilsulfonilo (preferentemente p-metilsulfonilfenilo) y el resto fluorfenilo (preferentemente o-fluorfenilo y m-fluorfenilo).

10

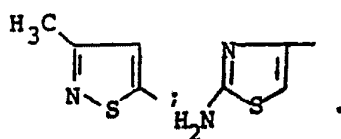
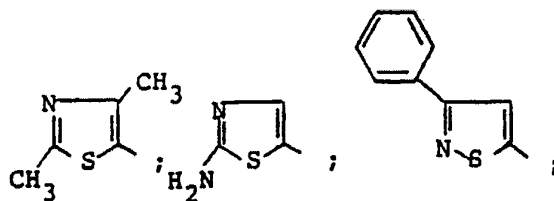
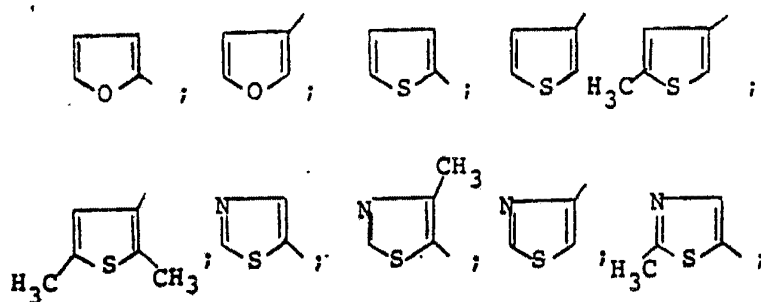
15

20

B en el significado de un resto heterocíclico, en caso dado sustituido, está preferentemente por un resto heterocíclico de cinco miembros, que contiene 1 ó 2 heteroátomos de la serie N, O, S y que puede estar sustituido por 1 ó 2 sustituyentes de la serie alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, preferentemente metilo, fenilo, halógeno, preferentemente cloro y bromo, amino.

25

Como ejemplos sean mencionados:



U está preferentemente por S.

En la definición de T significa alquilo en alqui-
 5 lo-CO-O- preferentemente alquilo con 1 hasta 4, especialmente 1
 ó 2 átomos de carbono. Como ejemplos sean mencionados metilo y etilo,
 teniendo el metilo especial preferencia.

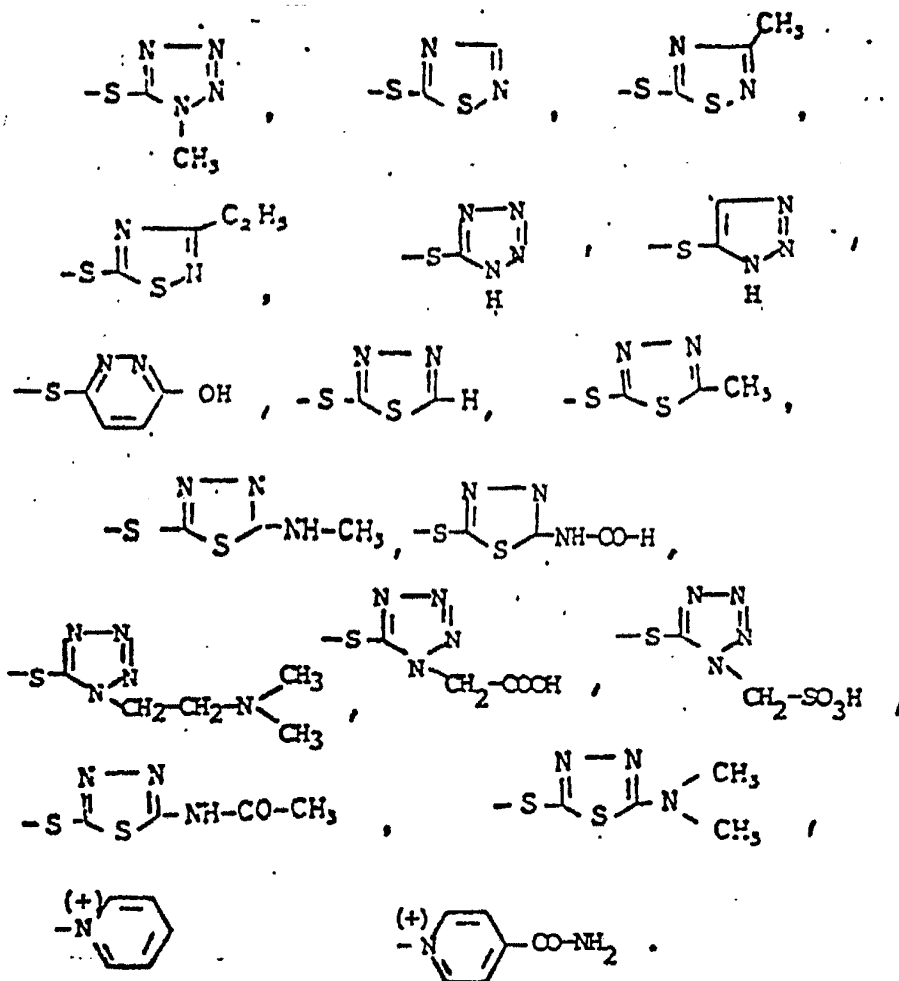
El anillo heterocíclico Het en -S-Het (defini-
 ción de T) se compone de 5 ó 6 miembros de anillo y contiene 1 hasta
 10 4, preferentemente 3 ó 4 heteroátomos iguales ó diferentes, estando
 por heteroátomos el oxígeno, azufre y nitrógeno. Preferentemente el
 anillo heterocíclico estará insaturado y contendrá con especial pre-

ferencia 2 enlaces dobles. El anillo heterocíclico puede contener uno ó varios, preferentemente 1 ó 2, en especial un sustituyente. Como sustituyentes sean mencionados como ejemplo: Alquilo inferior, alquilo inferior-amino, dialquilo inferior-amino, dialquilo inferior-amino-alquileno, aminocarbonilo, alquilo inferior-amino-carbonilo, dialquilo inferior-amino-carbonilo, carboxialquileno, sulfonilalquileno, hidroxil, acilamino, siendo el resto acilo preferentemente acetilo ó formilo y donde el alquileno se compone preferentemente de $(CH_2)_{1,2,3}$, con especial preferencia de $(CH_2)_{1,2}$.

5

Como -S-Het sean mencionados como especialmente

preferentes:



10

El resto -S-fenilo en la definición de T puede llevar uno ó varios, preferentemente 1 hasta 3, especialmente 1 ó 2 sustituyentes iguales ó diferentes, teniendo preferencia como sustituyentes aquellos que más arriba se han mencionado como posibles sustituyentes del resto -S-Het.

Muy especialmente preferentes son los compuestos según la presente invención donde C se encuentra en la configuración D.

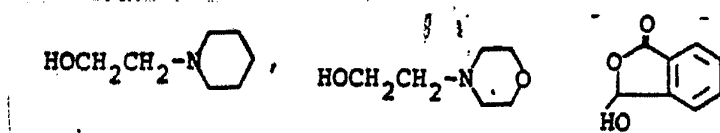
Dentro del margen de la presente invención tienen las sales de aplicación farmacéutica de los compuestos según la fórmula I un significado especial.

Las sales farmacéuticamente utilizables de los compuestos de fórmula I son las sales de éstos compuestos con bases inorgánicas y orgánicas en el grupo carboxilo ácido, ó bién en los grupos carboxilo ácidos y ácido sulfónicos. Como bases se pueden emplear aquí todas las bases usualmente empleadas en la química farmacéutica, especialmente en la química de los antibióticos. Como sales inorgánicas sean mencionadas como ejemplo: Los hidróxidos alcalinos y alcalino-terreos, los carbonatos alcalinos y alcalino-terreos y los hidrogenocarbonatos alcalinos, tales como hidróxido sódico y potásico, hidróxido de calcio y de magnesio, carbonato de sodio y potasio, carbonato cálcico, hidrogenocarbonato sódico y potásico; hidróxido de aluminio e hidróxido amónico. Como aminas orgánicas se pueden emplear las aminas primarias, secundarias y terciarias alifáticas, así como las aminas heterocíclicas. Como ejemplos sean mencionadas: di- y tri-alquilo inferior-aminas, por ejemplo, dietilamina, trietilamina, tri- β -hidroxietilamina, procaina, dibencilamina, N,N-dibenciletildiamina, N-bencil- β -feniletilamina, N-metil- y N-etilmorfolina, 1-efenamina, dehidroabietilamina, N,N'-bis-dehidroabietiletildiamina, N-alquilo inferior-piperidina.

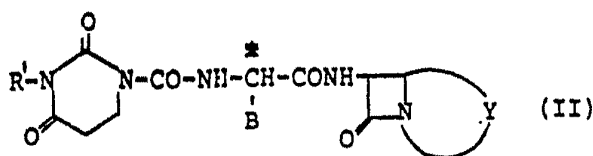
También se pueden emplear ventajosamente como bases los así llamados aminoácidos básicos, tales como lisina ó arginina. Sales especialmente preferentes son las sales sódicas.

5 Para el empleo preferente de los compuestos de la presente invención en el sector de los medicamentos tienen además un papel importante los ésteres disociables in vivo. Se trata aquí de los ésteres de la función carboxilo en la posición 3 de armazón penam ó bien en la posición 4 del armazón cefem con alcoholes, tales como, por ejemplo, $\text{HOCH}_2\text{OCH}_3$, $\text{HOCH}_2\text{OCC}(\text{CH}_3)_3$.

10



Dentro del marco de la presente invención tienen especial importancia los compuestos β -lactama según la fórmula II



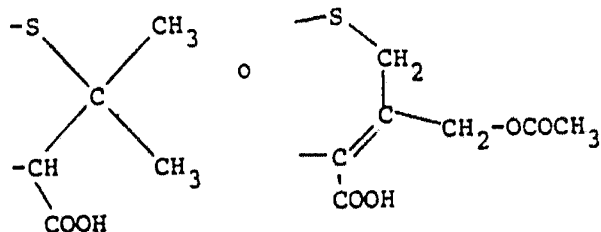
donde

15

R' significa alquilo con 1 hasta 6 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 hasta 6 átomos de carbono ó fenilo,

B significa fenilo, p-hidroxifenilo, tienilo-(2), 1,4-ciclohexadien-(1)-ilo, 2-aminotiazol-4-ilo é

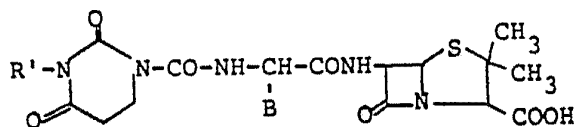
Y significa un grupo




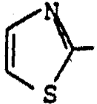

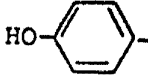



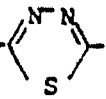




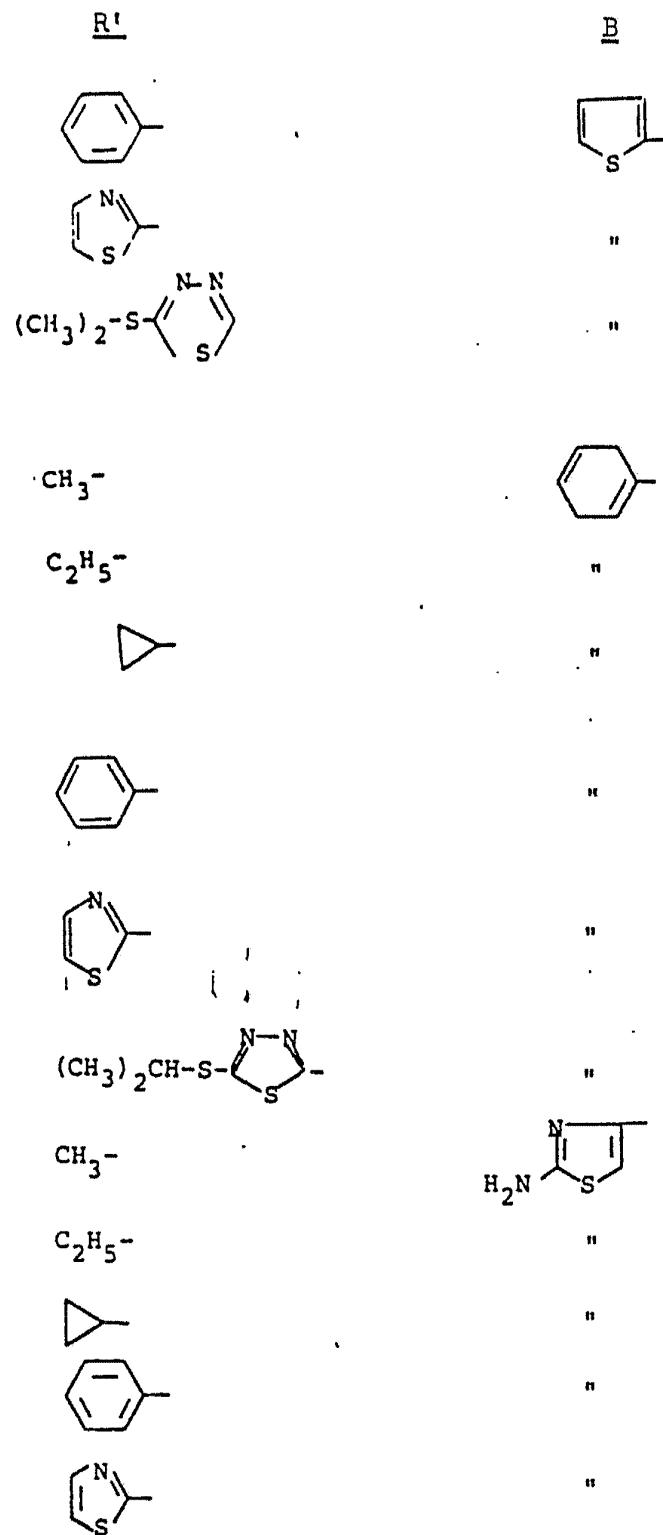
donde el átomo de carbono que lleva el grupo carboxilo está enlazado con el átomo de nitrógeno del anillo lactama y en los cuales ^{*}C está presente en la configuración D así como sus sales sódicas.

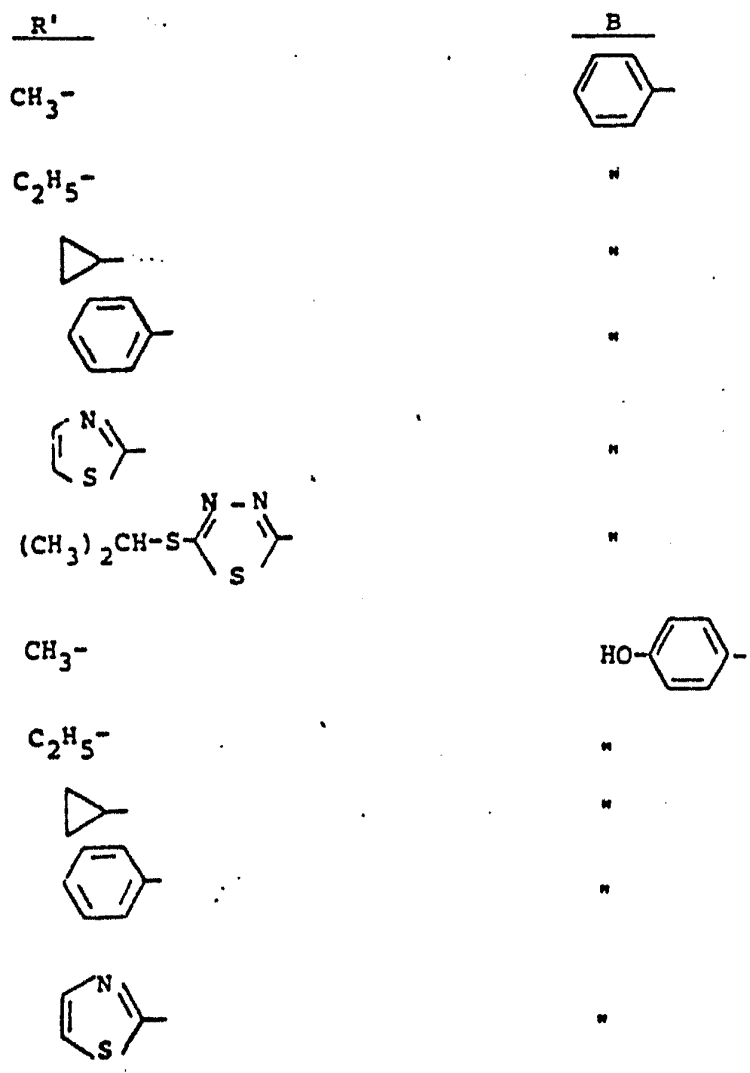
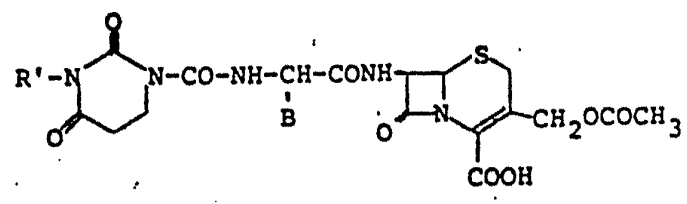
5

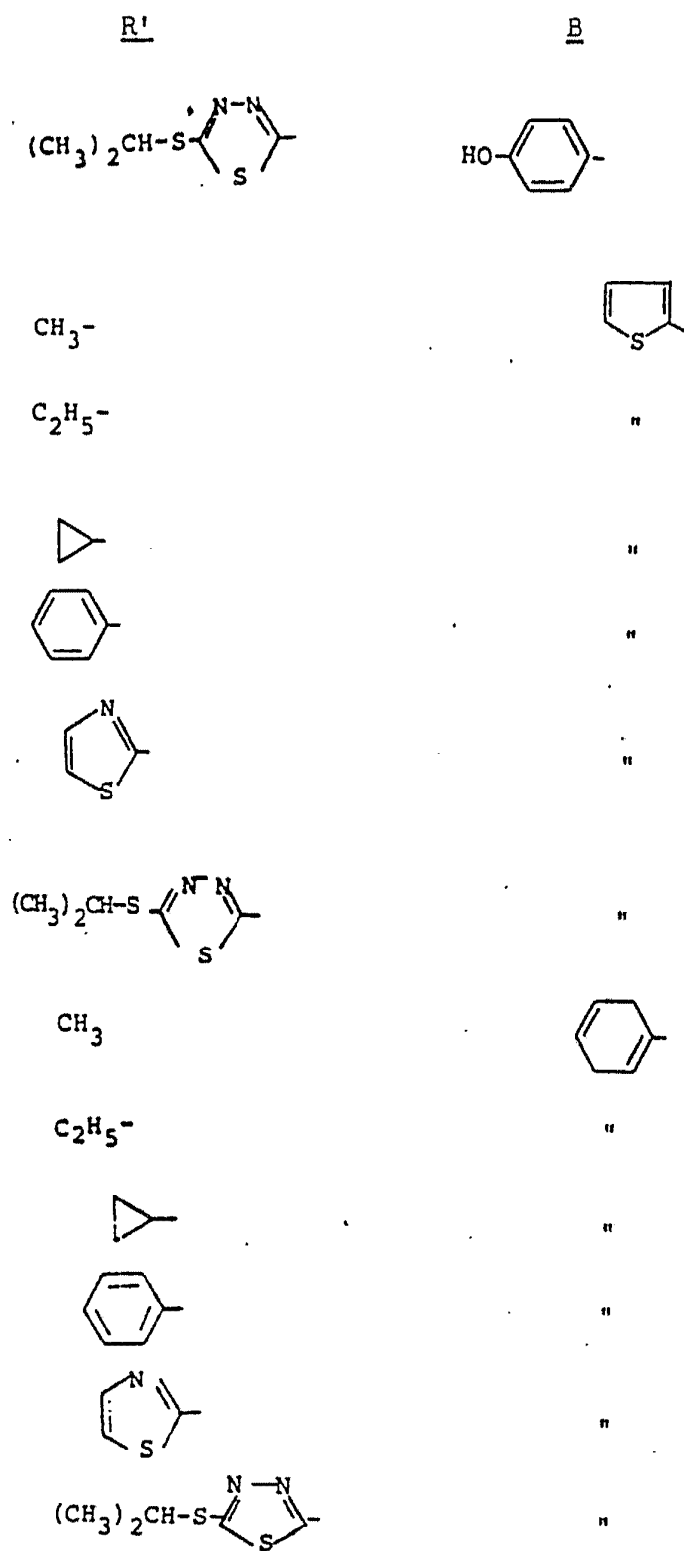
Como ejemplos de los compuestos de la presente invención sean mencionados:

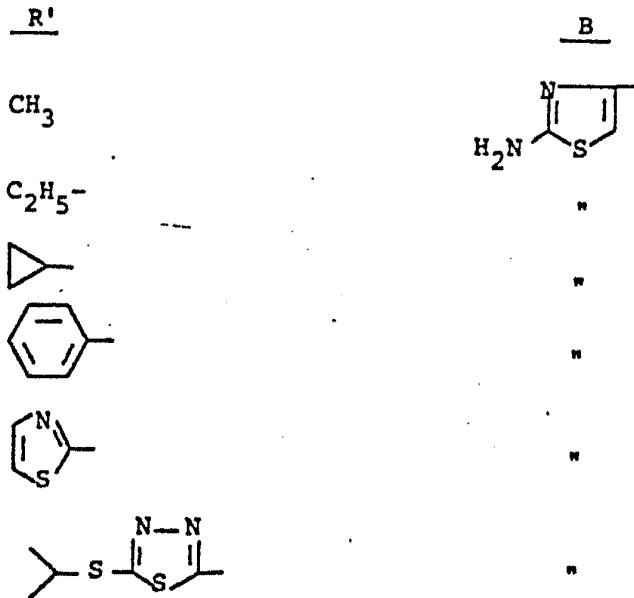


| <u>R'</u> | <u>B</u> |
|---|---|
| CH ₃ - |  |
| C ₂ H ₅ - | " |
|  | " |
|  | " |
|  | " |
| (CH ₃) ₂ CH-S-  | " |
| CH ₃ - |  |
| C ₂ H ₅ - | " |
|  | " |
|  | " |
|  | " |
| (CH ₃) ₂ C-S-  | " |
| H- |  |
| CH ₃ - | " |
| C ₂ H ₅ - | " |
|  | " |

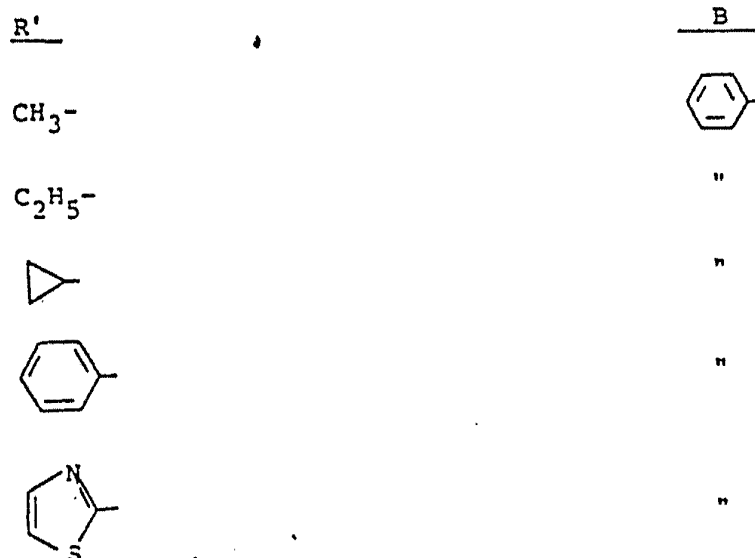
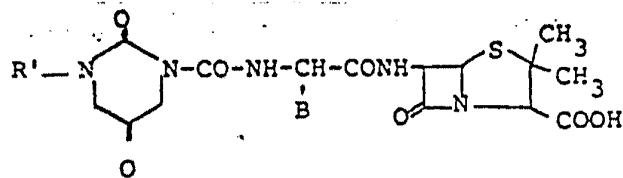


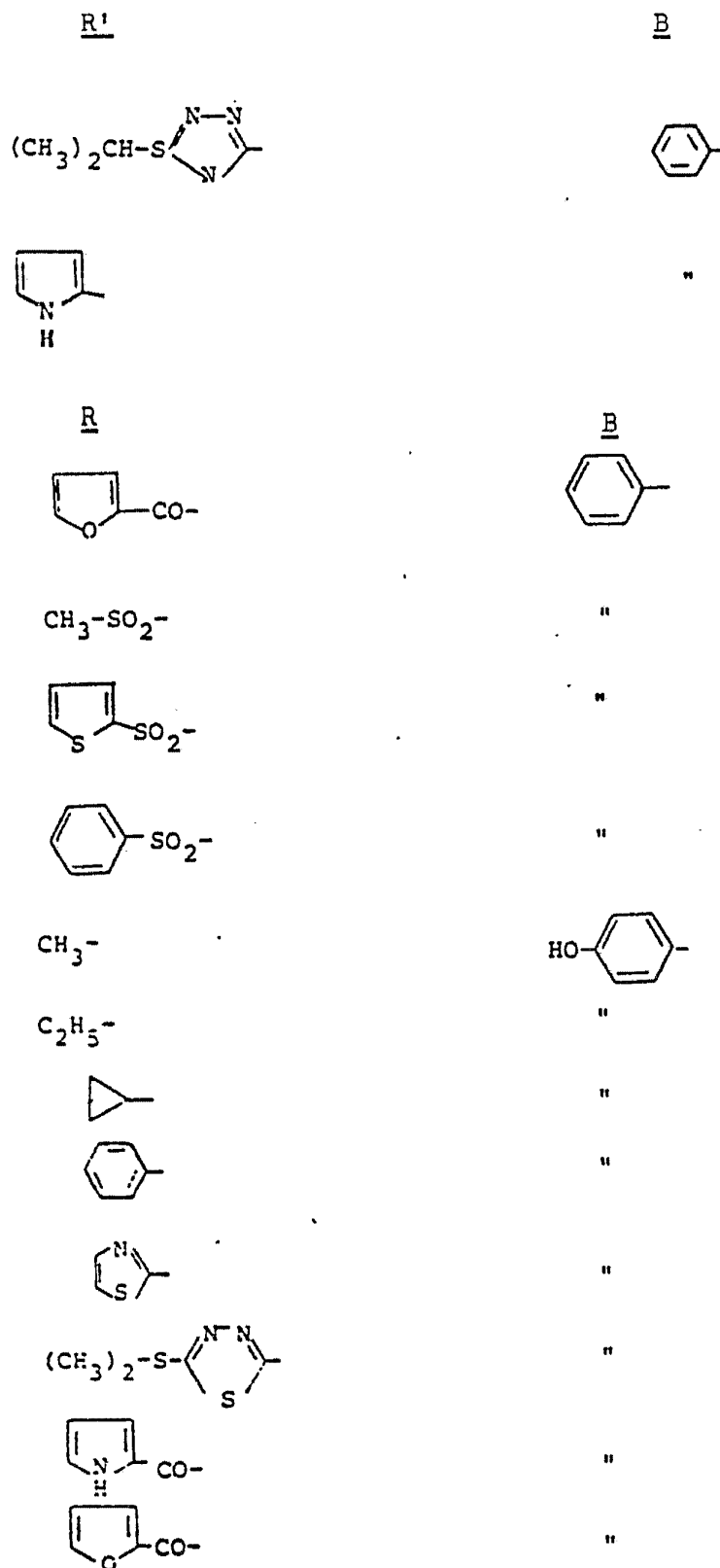


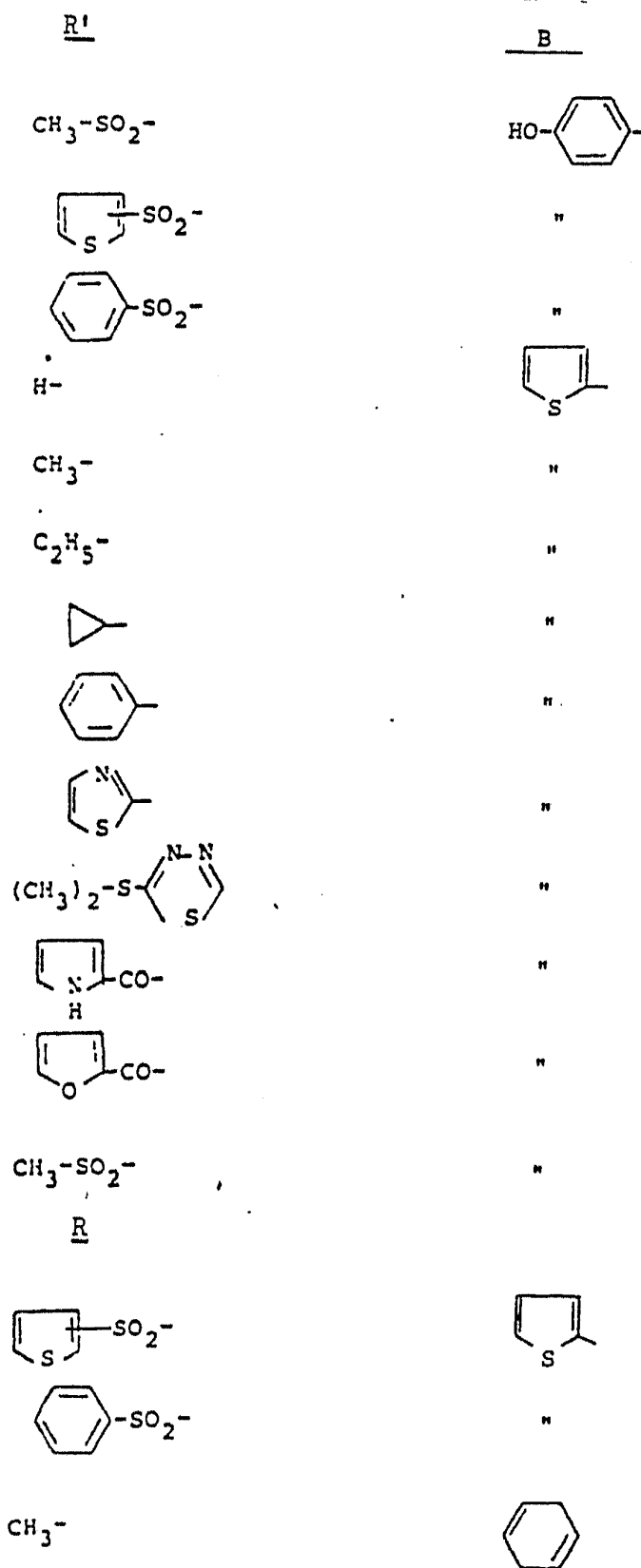


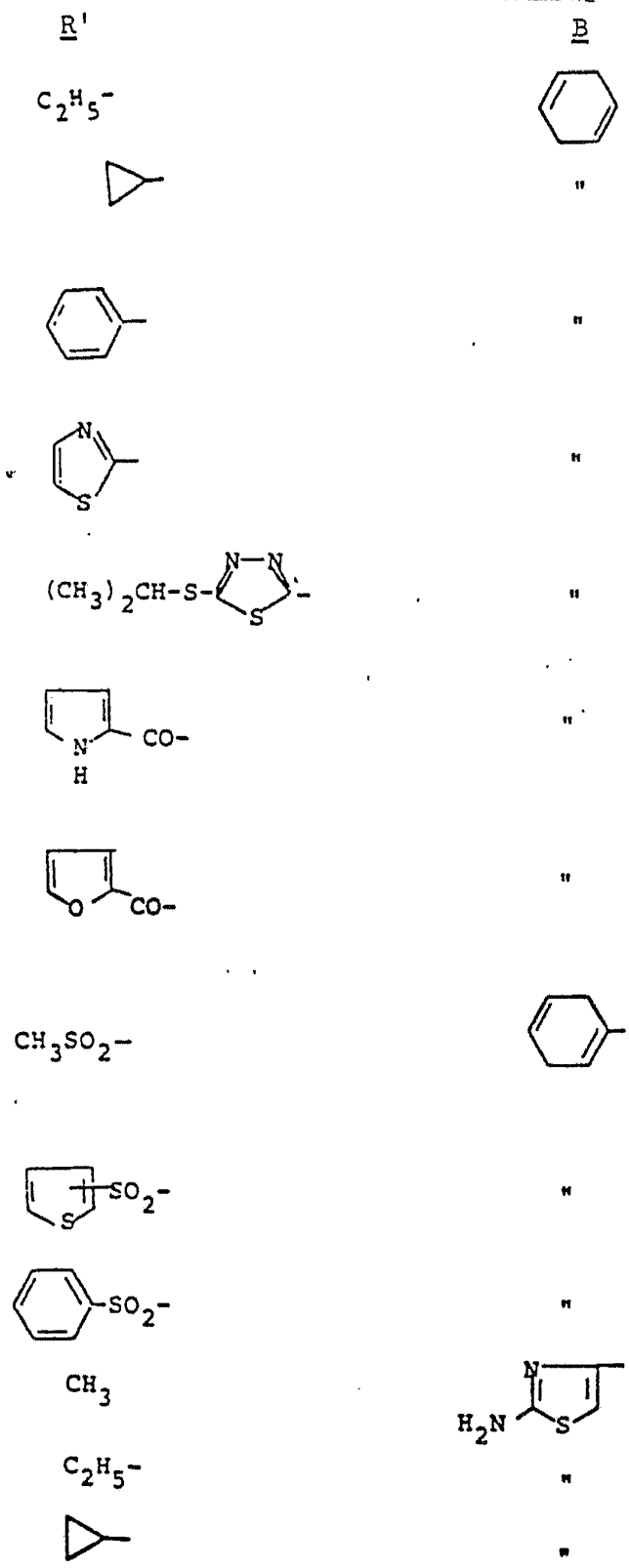


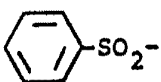
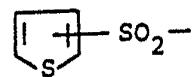
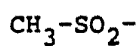
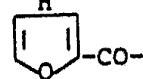
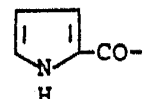
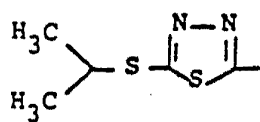
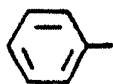
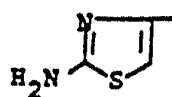
Como ejemplos de los compuestos de la presente invención sean mencionados:









R'B

"

"

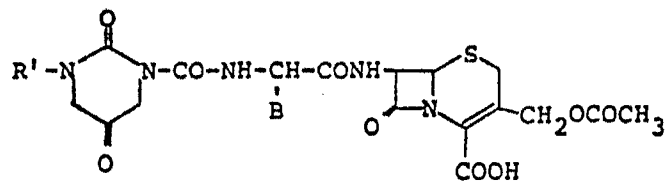
"

"

"

"

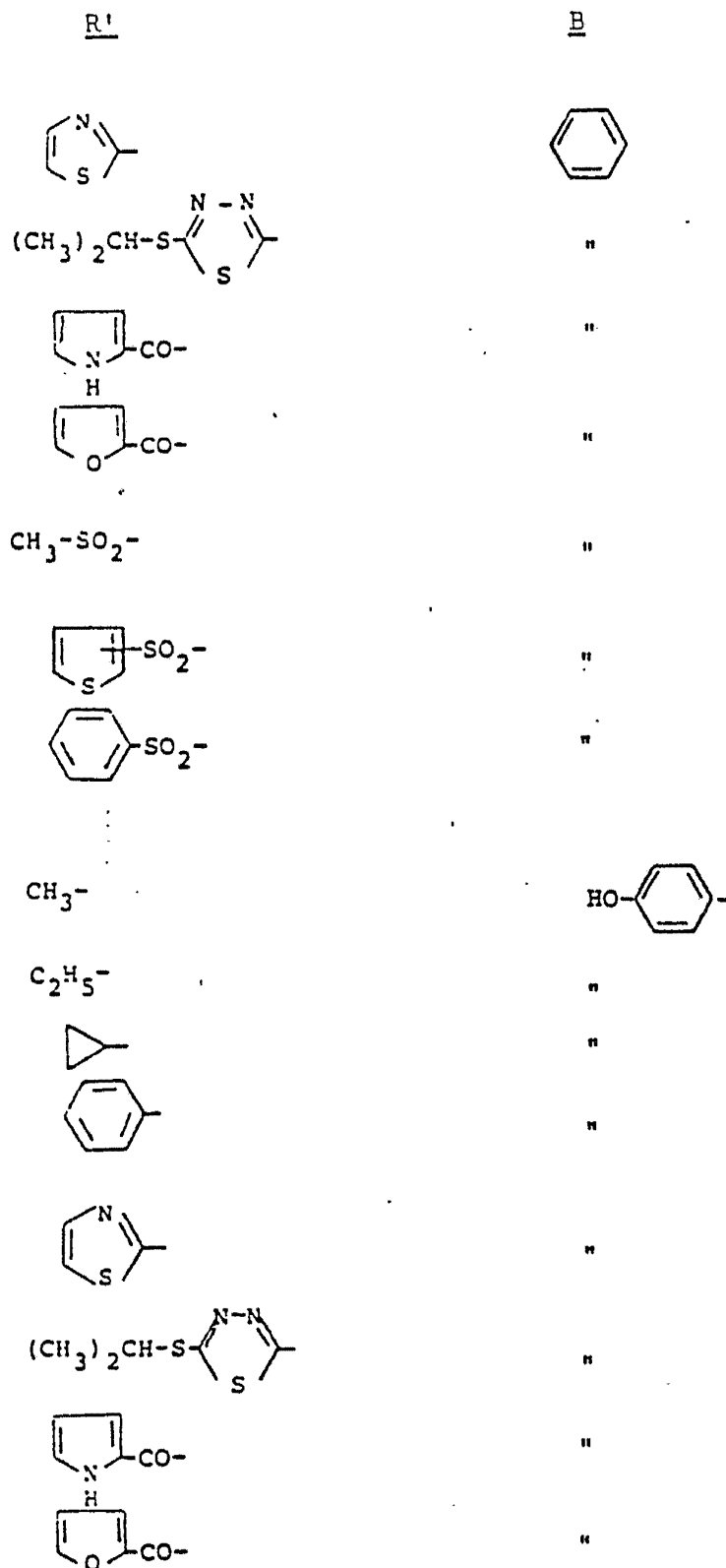
"

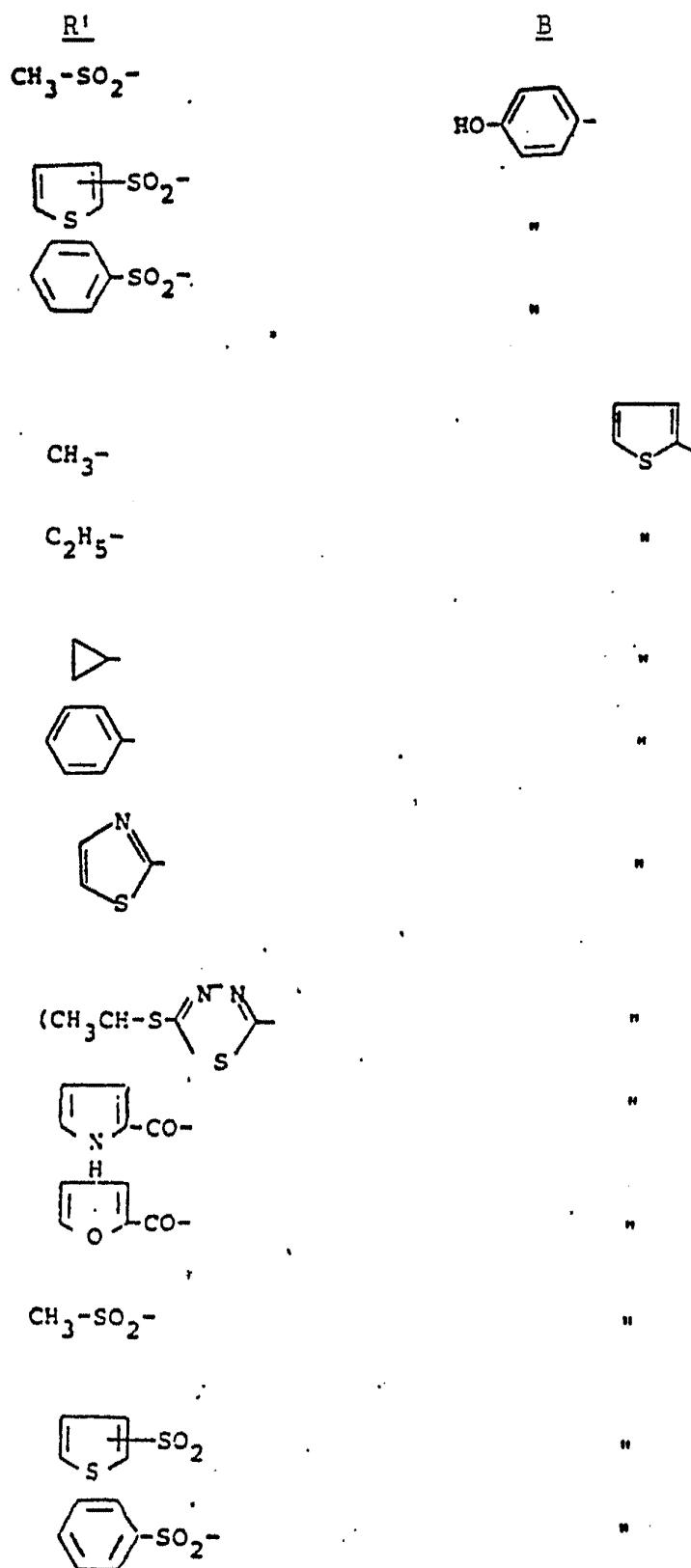
R'B



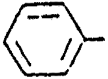
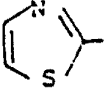
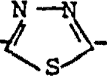
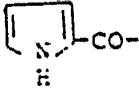
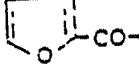
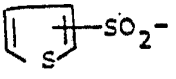
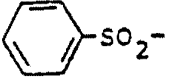
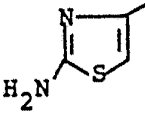

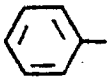
"

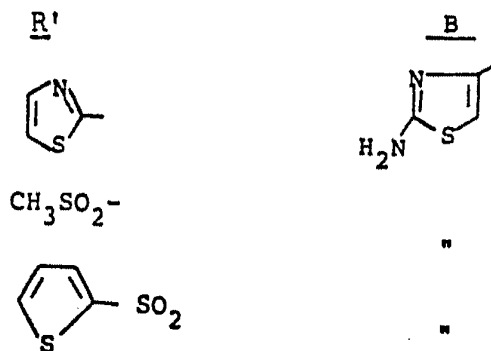
"

"





| <u>R'</u> | <u>B</u> |
|---|--|
| CH ₃ |  |
| C ₂ H ₅ ⁻ | " |
|  | " |
|  | " |
|  | " |
| (CH ₃) ₂ CH-S-  | " |
|  | " |
|  | " |
| CH ₃ -SO ₂ ⁻ | " |
|  | " |
|  | " |
| CH ₃ |  |
|  | " |
|  | " |



Los compuestos de la presente invención muestran, además de una buena eficacia antibacterial, una excelente compatibilidad y buena solubilidad, por lo que se pueden emplear ventajosamente en la medicina humana y veterinaria.

Además muestran la propiedad de mejorar el crecimiento y el aprovechamiento de los piensos por lo animales.

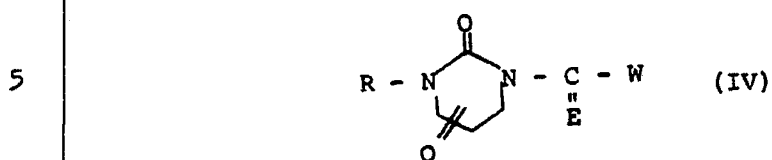
Sorprendentemente superan en margen de eficacia, intensidad de eficacia y/o compatibilidad a los compuestos estructuralmente más próximos según el actual estado de la técnica (véase DOS 2 025 414, DOS 2 025 415, DOS 2 104 580, DOS 2 104 579, DOS 2 152 967, DOS 2 152 968, DOS 2 519 400, DOS 2 258 973). Los compuestos de la presente invención representan por lo tanto un enriquecimiento y complemento del tesoro de los medicamentos.

Además se ha descubierto que los nuevos compuestos de β -lactama según la fórmula I, se obtienen, si compuestos de fórmula III

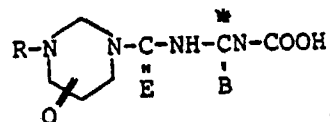


donde

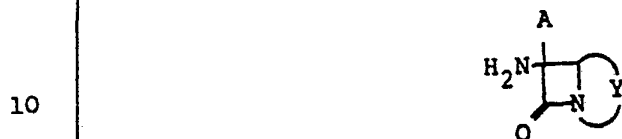
A, B, Y y C ^{*} tienen el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con compuestos de fórmula IV



ó sí compuestos de fórmula V



en una forma activada en el grupo carboxilo, se hacen reaccionar con compuestos de fórmula VI



donde

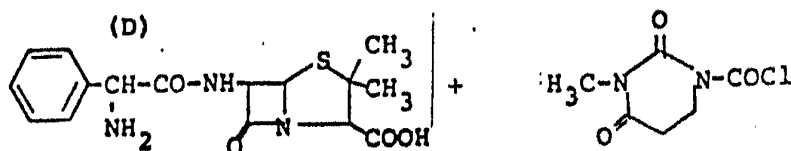
R y E tienen el significado arriba indicado y

W significa halógeno, especialmente Cl, azida ú otro grupo de

salida nucleófilo, en presencia de un disolvente y, en caso dado de un aceptor de ácido, a temperaturas desde unos -20 hasta unos +50°C, en caso dado se retiran los grupos protectores amino y el antibiótico de β -lactama obtenido se transforma en caso dado en sus sales y ésteres, ó de las sales obtenidas en caso deseado se preparan los ácidos libres.

Además, los nuevos compuestos de β -lactama de fórmula I, que en lugar de A llevan el resto $-OR_2$, se pueden obtener haciendo reaccionar los compuestos de fórmula I, que en lugar de A llevan hidrógeno y en los cuales R, R_2 , E, B e Y tienen el significado arriba indicado con 2 hasta 10 equivalentes de una base en presencia de un exceso de un alcohol de fórmula R_2OH , donde R_2 tiene el significado arriba indicado, en un disolvente orgánico inerte, se agregan entre 1 hasta 8 equivalentes de un agente de N-nalogenización y el compuesto de fórmula I, se aísla, en caso dado, después de haber dissociado el grupo protector ácido y/ó transformado en una sal.

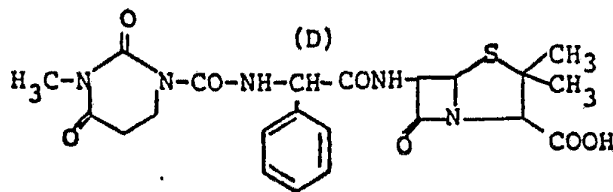
Empleando, por ejemplo, D- α -amino-bencilpenicilina y 1-clorocarbonil-3-metil-2,4-dioxo-1,3-diazaciclohexano como productos de partida se puede representar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas:



Tetrahidrofurano/agua

0 - 20°C

pH 6,5 - 7,5



Los compuestos de fórmula general III, empleados como productos de partida, ya son conocidos ó se pueden obtener según métodos conocidos.

5 Todas las formas de cristal, formas hidrato y sales de los compuestos de fórmula general III, son adecuados como productos de partida para el procedimiento de la presente invención.

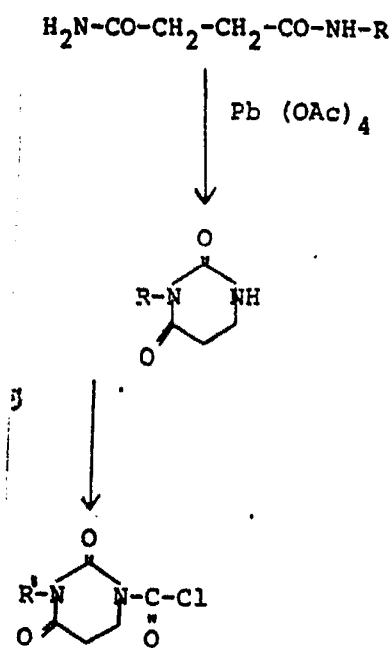
Como ejemplos sean mencionados:

- α -aminobencilpenicilina,
 10 α -amino-p-hidroxibencilpenicilina,
 α -amino-p-metilbencilpenicilina,
 γ -amino-p-clorobencilpenicilina,
 ácido 6-[2-amino-2-(1,4-ciclohexadien-1-il)-acetamido]-penicilánico,
 ácido 7-(α -amino-fenilacetamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico,
 15 ácido 7-(α -amino-fenilacetamido)-3-acetoxi-metil-cef-3-em-4-carboxílico
 ácido 7-(2-amino-fenilacetamido)-7-metoxi-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico
 ácido 7-(2-amino-fenilacetamido)-7-metoxi-3-acetoximetil-cef-3-em-
 4-carboxílico,
 ó la correspondiente sal ácido trifluoracética.

20 Como sales de los compuestos de fórmula III se pueden emplear preferentemente las sales con bases, que se han mencionado como adecuadas para la formación de sal con los compuestos de fórmula I. Tienen especial preferencia las sales del sodio.

25 Los compuestos de fórmula general IV empleados como productos de partida, son conocidos ó se pueden obtener según

métodos conocidos. Se pueden preparar, por ejemplo, de la manera siguiente (véase A. L. J. Beckwith et al.: J. Chem. Soc. C 1968, 2759).



5 Como diluyentes entran en consideración en el
 procedimiento de la presente invención el agua, así como todos los
 disolventes orgánicos inertes, preferentemente, aquellos que sean
 miscibles con agua. Entre éstos se encuentran ante todo las dialquil-
 cetonas inferiores, por ejemplo, acetona, metiletilcetona, los éte-
 res cíclicos, por ejemplo, tetrahidrofurano y dioxano; los nitrilos,
 10 por ejemplo, acetonitrilo; las dialquilo inferior-formamidas, por
 ejemplo, dimetilformamida; los alcoholes alquílicos inferiores, por
 ejemplo, etanol e isopropanol, así como sulfóxido dimetílico. Estos
 disolventes se pueden emplear también en mezclas entre sí, así como
 15 en mezclas arbitrarias de uno ó varios de éstos disolventes con agua.
 El procedimiento de la presente invención se puede por lo tanto
 realizar en presencia de:

- (a) exclusivamente agua,
- (b) exclusivamente uno ó varios disolventes orgánicos ó
- (c) agua y uno ó varios disolventes orgánicos.

Sí debido a la presencia de agua es posible una
5 medición del pH durante la reacción según la presente invención, entonces se mantiene el pH de la mezcla de reacción mediante la adición de bases ó mediante el empleo de mezclas de tampón, preferentemente entre 6,5 y 7,5. El procedimiento de la presente invención se puede realizar sin embargo también en otro margen pH, por ejemplo,
10 entre 4,5 y 9,0 ó en un pH de 2,0 hasta 4,5. Además es posible realizar la reacción en disolventes no miscibles con agua, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tal como cloroformo ó cloruro metilénico, bajo adición de bases orgánicas, preferentemente alquilo inferior-aminas, por ejemplo, trietilamina, dietilamina ó bases cíclicas, por
15 ejemplo, N-etilpiperidina. Además, la reacción se puede efectuar en una mezcla de agua y un disolvente no miscible con agua, tal como, por ejemplo, alquilo inferior-éteres, tal como dietiléter, hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro metilénico; sulfuro de carbono; isobutilmetilcetona; ésteres, tales como acetato
20 de etilo; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, siendo conveniente agitar fuertemente y mantener el pH mediante adición de bases ó mediante el empleo de soluciones de tampón usuales, por ejemplo, tampón de fosfato, de acetato ó de citrato, entre 4,5 y 9,0,
25 por ejemplo, 2,0 y 4,5. La reacción se puede efectuar sin embargo, también solo en agua bajo ausencia de disolventes orgánicos en presencia de una base orgánica ó inorgánica, ó bajo adición de las sustancias tampón usuales.

Como aceptores de ácido se pueden emplear todos los aceptores de ácido empleados generalmente en la química de los
30 antibióticos. Entre éstos se encuentran las bases inorgánicas y las

bases orgánicas que son de difícil acilación, por ejemplo, por impedimento estérico. Como ejemplos de bases inorgánicas sean mencionados el hidróxido sódico y potásico. Como bases orgánicas entran prácticamente en consideración todas las aminas de cadena abierta ó

5 cíclicas no acilables ó de difícil acilación y también las bases heteroaromáticas. Como bases sean mencionadas, por ejemplo, las aminas terciarias, preferentemente las alquilo inferior-aminas, por ejemplo, trietilamina y/ó las bases cíclicas, por ejemplo, piridina, así como amina secundaria de difícil acilación la dicitclohexilamina.

10 En el procedimiento de la presente invención es la adición de una base solo necesario cuando durante la reacción se formen compuestos ácidos, por ejemplo, en el caso de que W esté por halógeno ó azida.

15 Las temperaturas de reacción se pueden variar dentro de un amplio margen. Por lo general se trabaja entre -20°C y unos $+50^{\circ}\text{C}$, preferentemente entre 0 y $+20^{\circ}\text{C}$. Como en la mayoría de las reacciones químicas se pueden emplear sin embargo en principio también temperaturas más altas ó más bajas.

20 La reacción se puede efectuar a presión normal, pero también a presión más reducida ó más elevada. Por lo general se trabaja a presión normal.

25 En la realización del procedimiento de la presente invención se pueden variar las proporciones de los reactantes en las fórmulas III y IV dentro de amplios límites, sin por ello influenciar desventajosamente el resultado. Los productos de partida se pueden hacer reaccionar entre sí, por ejemplo, en cantidades equimolares. Sin embargo puede ser conveniente emplear uno de los dos reactantes en exceso para elevar la pureza ó la obtención pura del compuesto de β -lactama deseado y el rendimiento.

30 Por ejemplo, el reactante de fórmula general III,

se puede emplear en un exceso de 0,1 hasta 0,3 mol-equivalentes y lograr de ésta manera una descomposición más reducida del reactante de fórmula general IV en una mezcla de disolventes que contenga agua. El exceso del reactante de fórmula general III se puede eliminar
5 fácilmente debido a la buena solubilidad en ácidos minerales acuosos durante la elaboración de la mezcla de reacción.

Por otra parte se puede emplear también ventajosamente el reactante de fórmula general IV en un exceso de, por ejemplo, 0,1 hasta 1,0 mol-equivalentes. De ésta manera se aprovechan mejor los reactantes de fórmula general III y se compensa la
10 descomposición del reactante de fórmula general IV, que se desarrolla como reacción secundaria en disolventes que contengan agua.

La cantidad de las bases en caso dado empleadas está fijada, por ejemplo, por el mantenimiento de un pH determinado
15 deseado. Donde una medición y graduación del pH no se efectue, ó debido a la falta de cantidades suficientes de agua en los diluyentes no sea posible, ó donde no tenga sentido, se agregan preferentemente 2 mol-equivalentes de base.

La elaboración de los preparados de reacción para la obtención de los compuestos de la presente invención y de sus sales se efectua en general en la forma conocida para éstos
20 cuerpos. También el aislamiento y la purificación de los compuestos de la presente invención, así como la liberación de los ácidos libres de las sales ó la transformación de los ácidos libres en sales
25 se efectuan según métodos en general usuales en la química orgánica y que son conocidos por cualquier especialista.

Los compuestos de fórmula general I son, en forma del ácido libre, tanto cristalinos como amorfos y tanto anhidro, como en las distintas formas de hidrato, en igual forma antibacterialmente
30 eficaces. Asimismo son en igual forma antibacterialmente efi-

caces los compuestos de fórmula general I en forma de sus sales, por ejemplo, sales sódicas, tanto cristalinas como amorfas y tanto anhidro como conteniendo agua, por ejemplo, como hidrato.

5 Las sustancias activas de la presente invención muestran, con reducida toxicidad, una fuerte eficacia antimicrobial. Estas propiedades permiten su empleo como sustancias activas químico-terapéuticas en la medicina, así como sustancias para la conservación de materiales inorgánicos y orgánicos, especialmente de materiales orgánicos de toda clase, por ejemplo, polímeros, lubricantes, pin-
10 turas, fibras, cuero, papel y madera y de alimentos y del agua.

Las sustancias activas de la presente invención son eficaces contra un espectro de microorganismos muy amplio. Con su ayuda se pueden combatir bacterias gram-negativas y gram-positivas y los microorganismos similares a las bacterias, así como evitar,
15 mejorar y/o curar las enfermedades provocadas por éstos agentes patógenos.

Las sustancias activas de la presente invención son especialmente eficaces contra bacterias y microorganismos similares a las bacterias. Son, por lo tanto, especialmente adecuadas
20 para la profilaxis y quemoterapia de infecciones locales y sistémicas en la medicina humana y veterinaria provocadas por éstos agentes patógenos.

Por ejemplos, se pueden tratar y/o evitar enfermedades locales y/o sistémicas provocadas por los siguientes agentes patógenos ó por mezclas de los siguientes agentes patógenos:
25 Micrococcaceae, tales como estafilococos, por ejemplo, Staphylococcus aureus, Staph. epidermis;
Lactobacteriaceae, tales como estreptococos, por ejemplo, Streptococcus pyogenes, estreptococos α - ó bién β -hemolizantes, estreptococos no (γ)-hemolizantes, Str. viridans, Str. faecalis (enterococos),
30

- y *Diplococcus pneumoniae* (pneumococos) (Str. = Streptococcus);
- Neisseriaceae, tales como neisserios, por ejemplo, *Neisseria gonorrhoeae* (gonococos), *N. meningitidis* (meningococos), *N. catarrhalis* (N. = Neisseria);
- 5 Corynebacteriaceae, tales como corinebacterias, por ejemplo, *Corynebacterium diphtheriae*, *C. pyogenes*;
- Enterobacteriaceae, tales como *Echerichia*-bacterias del grupo coli; *Escherichia*-bacterias, por ejemplo, *Escherichia coli*, *Enterobacter*-bacterias, por ejemplo, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *Klebsiella*-bacterias, por ejemplo, *K. pneumoniae*, *Serratia*, por ejemplo, *Serratia marcescens* (E. = Enterobacter) (K. = Klebsiella), Proteae-bacterias del grupo Proteus: Proteus, por ejemplo, *Proteus vulgaris*, *Pr. morgani*, *Pr. rettgeri*, *Pr. mirabilis*, *Providencia*, por ejemplo, *Providencia sp.* (Pr. - Proteus), *Salmonella*-bacterias, por ejemplo,
- 10 *Salmonella paratyphi A y B*, *S. typhi*, *S. enteritidis*, *S. typhimurium* (S. = Salmonella), *Shigella*-bacterias, por ejemplo *Shigella dysenteriae*, *Sh. flexneri* (Sh. = Shigella);
- Pseudomonadaceae, tales como *Pseudomonas*-bacterias, por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa* (Ps. = Pseudomonas);
- 20 Bacteroidaceae, tales como *Bacteroides*-bacterias, por ejemplo, *Bacteroides fragilis*;
- Bacillaceae, tales como formadores de esporas, por ejemplo, *Bacillus anthracis* (*B. subtilis*, *B. cereus*) (B. = Bacillus), formadores de esporas anaerobe, por ejemplo *Clostridium perfringens*, *Cl. tetani*,
- 25 *Cl. botulinum* (Cl. = Clostridium).

La enumeración de los agentes patógenos de arriba es solo ejemplar y no se debe considerar como limitativa.

Como enfermedades que se pueden evitar, mejorar y/o curar mediante las sustancias activas de la presente invención sean mencionadas como ejemplo:

30

Las enfermedades de las vías respiratorias y de la boca: otitis, faringitis, pneumonia, peritonitis, pielonefritis, cistitis, endocarditis, infecciones sistémicas, bronquitis, artritis, infecciones locales.

5 La presente invención comprende los preparados farmacéuticos que junto con excipientes no tóxicos, inertes, farmacéuticamente compatibles, contienen una ó varias sustancias activas de la presente invención ó que se componen de una ó varias de las sustancias activas de la presente invención, así como a procedimientos para la obtención de estos preparados.

10 La presente invención comprende asimismo los preparados farmacéuticos en unidades de dosificación. Esto significa que los preparados se presentan en forma de piezas individuales, por ejemplo, tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, supositorios y ampollas, cuyo contenido en sustancia activa es una fracción ó un múltiplo de una dosis individual. Las unidades de dosificación pueden contener, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 dosis individuales ó 1/2, 1/3 ó 1/4 de una dosis individual. Una dosis individual contiene preferentemente la cantidad de sustancia activa que se administra en una aplicación y que generalmente corresponde a una dosis diaria total, a 1/2 ó a 1/3 ó a 1/4 de una dosis diaria.

15 Bajo excipientes no tóxicos, inertes, farmacéuticamente compatibles se entienden los diluyentes, materiales de carga y auxiliares de formulación de toda clase, sólidos, semisólidos, ó líquidos.

20 Como preparados farmacéuticos preferentes sean mencionadas las tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, granulados, supositorios, soluciones, suspensiones y emulsiones, las pastas, ungüentos, geles, cremas, lociones, polvos y sprays.

30 Las tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gra-

nulados pueden contener la ó las sustancias activas junto con los excipientes usuales tales como (a) materiales de carga, y diluyentes, por ejemplo, féculas, lactosa, azúcar de caña, glucosa, manita y ácido silícico, (b) aglutinantes, por ejemplo, celulosa carboximética, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, (c) humectantes, por ejemplo, glicerina, (d) desintegrantes, por ejemplo, agar-agar, carbonato cálcico y bicarbonato sódico, (e) facilitadores de la solución, por ejemplo, compuestos amónicos cuaternarios, (g) agentes tensioactivos, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerina, (h) agentes de adsorción, por ejemplo, caolina y bentonita e (i) lubricantes, por ejemplo, talco, estearato de calcio y de magnesio y polietilenglicoles sólidos ó mezclas de las sustancias mencionadas bajo (a) a (i).

Las tabletas, graneas, cápsulas, píldoras y granulados pueden estar dotados de los revestimientos y envolturas conteniendo los agentes opaquizadores, en caso dado, usuales y estar compuestos de manera que cedan la ó las sustancias activas solo ó preferentemente en una parte determinada del tracto intestinal, en caso dado en forma retardada, empleandose como sustancia de encamado, por ejemplo, sustancias polímeras y ceras.

La ó las sustancias activas se pueden presentar en caso dado, con uno ó varios de los excipientes arriba mencionados también en forma microcapsulada.

Los supositorios contienen además de la ó las sustancias activas, los excipientes hidrosolubles ó hidroinsolubles usuales, por ejemplo, polietilenglicoles, grasas, por ejemplo, grasa de cacao, ésteres superiores (por ejemplo, alcohol-C₁₄ con ácido graso-C₁₆) ó mezclas de éstas sustancias.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles, pueden contener además de la ó las sustancias activas, los excipientes usua-

les, por ejemplo, grasas animales y vegetales, ceras, parafinas, féculas, traganta, derivados de celulosa, polietilenglicoles, silicinas, bentonita, ácido silícico, talco y óxido de zinc, ó mezclas de éstas sustancias.

5 Los polvos y sprays, pueden contener, además de la ó las sustancias activas, los excipientes usuales, por ejemplo, lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicato de calcio y polvo de poliamida ó mezclas de éstas sustancias. Los sprays pueden contener adicionalmente los agentes de propulsión usuales,
10 por ejemplo, hidrocarburos clorofluorados.

Las soluciones y las emulsiones pueden contener, además de la ó las sustancias activas, los excipientes usuales, tales como disolventes, facilitadores de la solución y emulsionantes, por ejemplo, agua, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato etílico, acetato etílico, alcohol bencílico, benzoato bencílico, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, especialmente aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maiz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerina, glicerinformal, alcohol tetrahidrofurfurílico,
15 polietilenglicoles y ésteres de ácido graso del sorbitano ó mezclas de éstas sustancias.

Para la aplicación parenteral se pueden presentar las soluciones y emulsiones también en forma esterilizada y sangre-isotónica.

25 Las suspensiones pueden contener, además de la ó las sustancias activas, los excipientes usuales, tales como diluyentes líquidos, por ejemplo, agua, alcohol etílico, propilenglicol, agentes de suspensión, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxiethylensorbita y sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tra-
30

ganta ó mezclas de éstas sustancias.

Las formas de formulación mencionadas pueden con-
tener también colorantes, agentes de conservación, así como aditivos
mejoradores del olor y sabor, por ejemplo, aceite de menta y aceite
de eucalipto y edulcorantes, por ejemplo, sacarina.

Los compuestos terapéuticamente eficaces deberán
presentarse en los preparados farmacéuticos arriba mencionados pre-
ferentemente en una concentración de un 0,1 a 99,5, preferentemente
de un 0,5 a 95 % en peso de la mezcla total.

Los preparados farmacéuticos arriba mencionados
pueden contener, además de las sustancias activas de la presente
invención, ulteriores sustancias activas farmacéuticas.

La preparación de los preparados farmacéuticos
arriba mencionados se efectua en la forma usual según métodos cono-
cidos, por ejemplo, mezclando la ó las sustancias activas con el ó
los excipientes.

La presente invención comprende también el em-
pleo de las sustancias activas de la presente invención, así como
de los preparados farmacéuticos que contienen uno ó varias de las
sustancias activas de la presente invención, en la medicina humana
y veterinaria para evitar, mejorar y/ó curar las enfermedades arri-
ba indicadas.

Las sustancias activas ó los preparados farma-
céuticos se pueden aplicar en forma local, oral, parenteral, intra-
peritoneal y/ó rectal, preferentemente oral ó parenteralmente, así
como intravenosa ó intramuscularmente.

Por lo general ha demostrado ser ventajoso, tan-
to en la medicina humana como también en la medicina veterinaria,
administrar la ó las sustancias activas de la presente invención en
cantidades totales de aproximadamente unos 5 hasta unos 1000, prefe-

rentemente 20 hasta 200 mg/kg de peso corporal cada 24 horas, en caso dado en forma de varias administraciones individuales, para lograr los resultados deseados. Una administración individual contiene la ó las sustancias activas de la presente invención, preferentemente, en cantidades de aproximadamente 1 hasta unos 250, especialmente 10 hasta 100 mg/kg de peso corporal. Sin embargo, pudiera ser necesario variar las dosificaciones mencionadas y ésto en dependencia de la clase y el peso corporal del objeto a tratar, de la clase y la gravedad de la enfermedad, de la clase del preparado y de la aplicación del medicamento, así como del periodo ó bién intervalo dentro del cual se realiza la administración. Así, en algunos casos, puede ser suficiente una cantidad inferior de sustancia activa a la arriba mencionada, mientras en otros casos se ha de superar la cantidad de sustancia activa arriba mencionada. La fijación de la dosificación óptima necesaria y la clase de aplicación de las sustancias activas se puede efectuar por cualquier especialista en base de sus conocimientos.

En el caso de emplear los nuevos compuestos como aditivos a los piensos, se pueden agregar éstos en las concentraciones y preparados usuales junto con el pienso ó con los preparados de pienso ó con el agua de beber. De ésta manera se pueden evitar, mejorar y/ó curar las infecciones originadas por bacterias gram-negativas ó gram-positivas y, asimismo, alcanzarse un fomento del crecimiento y una mejora en el aprovechamiento del pienso.

Los nuevos compuestos se caracterizan por fuertes efectos antibacteriales, que se comprobaron in vivo e in vitro y por una resorcpción oral.

Los compuestos de β -lactama de la presente invención se pueden combinar para ampliar el espectro de eficacia y para lograr un aumento en la eficacia especialmente en las bacterias formadoras

β -lactamasa con otras sustancias activas antimicrobiales, por ejemplo, con penicilinas que sean especialmente resistentes a la penicilanasas. Una combinación de éstas sería, por ejemplo, con oxacilina ó dicloxacilina.

5 Los compuestos de β -lactama de la presente invención se pueden combinar para ampliar el espectro de eficacia y para lograr un aumento de la eficacia también con antibióticos de aminoglicósido, tales como, por ejemplo, gentamicina, sisomicina, canamicina, amicacina ó tobramicina.

10

Ensayos in vivo

De la tabla 1 a continuación se desprende el efecto de uno de los compuestos de la presente invención contra una serie de bacterias en ensayo con animales en el ratón blanco. Los ratones blancos de la cepa CF₁ se infectaron intraperitonealmente con la clase de bacteria indicada en cada caso.

15

T A B L A 1

20

Ensayo con el ratón blanco

Determinación del ED₅₀ después de 24 horas

25

| Germen | Dosis en mg del antibiótico de β -lactama del ejemplo 9 por kg/ peso corporal (subcutaneamente) |
|-----------------------------|---|
| Escherichia coli Neumann | 1 x 300 |

Terapia: dos veces: 30 y 90 minutos después de la infección. El ED₅₀ es la dosis en la que, después de 24 horas aún sobreviven un 50 %

de los animales infectados.

El procedimiento de la presente invención se explica mediante los ejemplos siguientes:

5 En los espectros RMN de los compuestos de la presente invención significan las designaciones entre paréntesis:

s = singlet

d = dublet

dd = doble dublet

10 A_2B_2 = sistema A_2B_2

Explicaciones de las abreviaciones empleadas en los ejemplos:

THF = tetrahidrofurano

éster acético = acetato de etilo

p.d. = punto de descomposición

15 Las indicaciones del rendimiento en % significa en % de la teoría.
Las partes en volumen y partes en peso se relacionan entre sí como cc y g.

Ejemplo 1



α -aminobencilpenicilina (ampicilina, trihidrato)

(2,0 partes en peso) se suspenden en tetrahidrofurano acuoso al 80 % (50 partes en volumen) y se agrega trietilamina hasta que la penicilina esté justamente disuelta. Después se agrega lentamente, bajo

agitación y enfriamiento con hielo/agua, una solución de 1-clorocar-
 bonil-3-metil-2,4-dioxo-1,3,3-diazaciclohexano (0,9 partes en peso,
 referido a la sustancia pura) en algo de tetrahidrofurano mante-
 niéndose el pH de la mezcla en 7,5 mediante correspondiente adición
 5 de trietilamina. Cuando ya no se haya de agregar ninguna trietil-
 amina más para mantener el pH de 7,5 se diluye la mezcla con 100 cc
 de agua, se agita una vez con éter, la fase acuosa se acidifica, des-
 pués de recubrir con éster acético, bajo agitación y enfriamiento
 con hielo/agua hasta un pH de 2 con HCl diluido, la fase orgánica
 10 se separa, la fase acuosa pura se vuelve a agitar con éster acético
 y las fases éster acéticas reunidas se secan sobre sulfato sódico.
 Esta solución se diluye entonces con éter al doble de su volumen y
 se precipita como sal sódica de la penicilina mediante adición de
 una solución de sodio-2-etilhexanoato, conteniendo algo de etanol,
 15 en éter. El precipitado es inicialmente pegajoso, pero mediante tra-
 tamiento con éter, conteniendo un 10 % de metanol, se puede trans-
 formar en polvo incoloro suelto.

Rendimiento: 0,8 partes en peso

P.f.: a partir de unos 200°C descomposición

20 $C_{22}H_{24}N_5NaO_7S \times 1,5 H_2O$

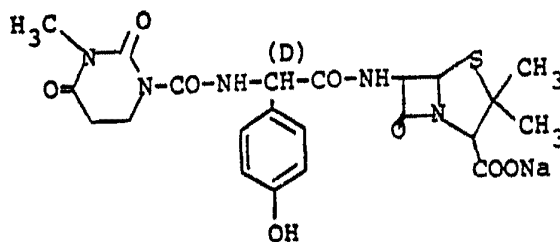
Calculado: C 47,8 H 4,9 N 12,7 S 5,8

Hallado: C 47,8 H 5,9 N 12,8 S 5,8

RMN (ppm, CD_3OD , 60 MHz): 1,48 (3 H, s, ~~$\begin{matrix} CH_3 \\ \diagdown \\ CH_3 \end{matrix}$~~), 1,55 (3 H, s, ~~$\begin{matrix} CH_3 \\ \diagdown \\ CH_3 \end{matrix}$~~),

25 2,68 (2 H, t, $-CH_2-CO-\overset{\cdot}{N}-CH_3$), 3,13 (3 H, s, $N-CH_3$), 3,91 (2 H, t,
 $-CH_2-N \begin{matrix} \swarrow CO \\ \searrow CO \end{matrix}$), 4,10 (1 H, s, 3-H), 5,40 (2 H, AB, 5,6-H) 5,53 (1 H, s,
 $-CH-CO$), 7,55-7,08 (5 H, m, fenilo).
 $\begin{matrix} | \\ N \end{matrix}$

Eficacia (NHK enE/cc) con E. coli Neumann = 4.

Ejemplo 2

Esta penicilina se obtiene en la forma descrita en el ejemplo 1 de 2,2 partes en peso de α -amino-p-hidroxibencilpenicilina (amoxicilina, trihidrato) y 1,5 partes en peso (referido a la sustancia pura) de 1-clorocarbonil-3-metil-2,4-dioxo-1,3-diazaciclohexano.

Rendimiento: 1,2 partes en peso

P.f. a partir de 200°C descomposición

La sustancia contiene según el espectro RMN 0,36 mol-equivalentes de sodio-2-etilhexanoato y 2 mol-equivalentes de agua. Esto se tuvo en consideración en los datos de análisis calculados.

Análisis: Calculado: C 46,9 H 5,2 N 11,0 S 5,0

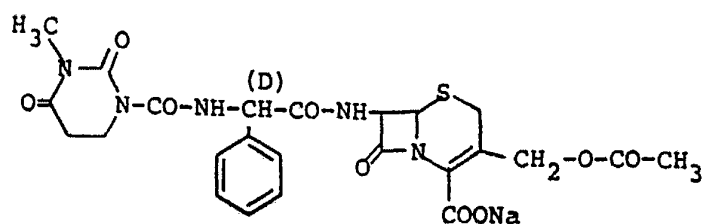
Hallado: C 46,9 H 5,3 N 11,0 S 5,1

RMN (ppm CD_3OD , 60 MHz): 1,51 (3 H, s, CH_3), 1,58 (3 H, s, CH_3),

2,70 (2 H, t, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}-\text{CH}_3$), 3,13 (3 H, s, $\text{N}-\text{CH}_3$), 3,91 (2 H, t, $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CO}$), 4,11 (1 H, s, 3-H), 5,29 - 5,54 (3 H, m, $-\text{CH}-\text{CO}$ u.

5,6-H), 6,96 (4 H, AB, $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-$).

Eficacia (MHK en E/cc) con Serratia 16 001 = 16.

Ejemplo 3

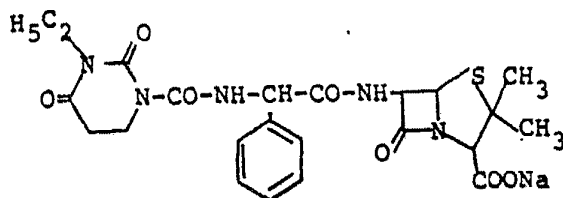
Esta cefaloesporina se obtiene en la forma descrita en el ejemplo 1 de 2,5 partes en peso de α -aminobencil-cefaloesporina (cefaloglicina, dihidrato) y 1,0 partes en peso (referido a la sustancia pura) de 1-clorocarbonil-3-metil-2,4-dioxo-1,3-diazaciclohexano.

Rendimiento: 1,0 partes en peso

IR (nujol; Zona carbonilo): 1770, 1722, 1700, 1662, 1602, 1530 (escalón), 1520 (escalón), 1503 cm^{-1} .

P.f.: a partir de 198° , calculado aproximadamente 250° descomposición del resto.

Eficacia (MHK en E/cc) con E. coli Neumann = 8-16.

Ejemplo 4

Esta penilina se obtiene en la forma descrita en el ejemplo 1 de 1,0 partes en peso de α -aminobencilpenicilina (ampicilina, trihidrato) y 0,5 partes en peso (referido a la sustancia pura) de 1-clorocarbonil-3-etil-2,4-dioxo-1,3-diazaciclohexano.

5

Rendimiento: 0,7 partes en peso

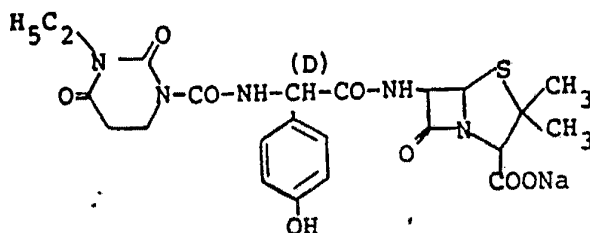
P.f.: a partir de 195° descomposición

10 RMN (ppm, CD₃OD, 60 MHz), 1,15 (3 H, t, CH₃-CH₂-), 1,50 (3 H, s, ~~CH₃~~), 1,54 (3 H, s, ~~CH₃~~), 2,70 (2 H, t, CH₂-CO-NEt), ~3,66-4,05 (4 H, m, N-CH₂-CH₃ y CH₂-N $\begin{matrix} \text{CO} \\ \diagup \\ \text{CO} \end{matrix}$), 4,15 (1 H, s, 3-H), ~5,26-5,66 (3 H, m, -CH-CO u. 5,6-H), 7,07-7,50 (5 H, m, fenilo).
N

15 La sustancia contiene según el espectro RMN 0,09 mol-equivalentes de sodio-2-etilhexanoato y 1,55 mol-equivalentes de agua. Esto se tuvo en consideración en los datos de análisis calculados a continuación.

20 Análisis: Calculado: C 48,9 H 5,3 N 12,0 S 5,5
Hallado: C 48,9 H 5,3 N 12,0 S 5,5

25 Eficacia (MHK en E/cc) con E. coli Neumann = 4
con Klebsiella 6097 = 16
con Proteus rettg. = 16
con Provid. 12012 = 16

Ejemplo 5

Esta penicilina se obtiene en la forma descrita en el ejemplo 1 de 1,0 partes en peso de α -amino-p-hidroxibencilpenicilina (amoxicilina, trihidrato) y 0,5 partes en peso (referido a la sustancia pura) de 1-clorocarbonil-3-etil-2,4-dioxo-1,3-diazaciclohexano.

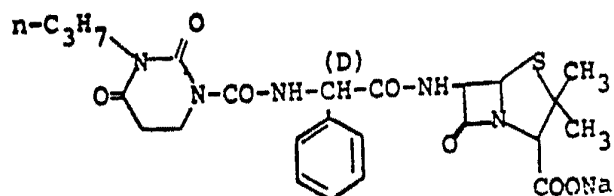
Rendimiento: 0,7 partes en peso

10 P.f.: a partir de 220° rápida descomposición

RMN (ppm, CD₃OD) 1,14 (3 H, t, N-CH₂-CH₃), 1,50 (3 H, s, $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$),
 1,57 (3 H, s, $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$), 2,68 (2 H, t, CH₂-CO-NEt), ~3,70-4,06 (4 H, m, N-CH₂-CH₃, -CH₂-N $\begin{matrix} \text{CO} \\ \diagup \\ \diagdown \\ \text{CO} \end{matrix}$), 4,13 (1 H, s, 3-H), ~5,26-5,53 (3 H, m, -CH-CO, 5,6-H), 6,99 (4 H, AB, HO- C_6H_4 -).
 15

Eficacia (MHK en E/cc) con E. coli C 165 = 16

con Prot. vulg. 9023 = 16

Ejemplo 6

Esta penicilina se obtiene en la forma descrita en el ejemplo 1 de 1,0 partes en peso de α -aminobencilpenicilina (ampicilina, trihidrato) y 0,5 partes en peso (referido a la sustancia pura) de 1-clorocarbonil-3-n-propil-2,4-dioxo-1,3-diazaciclohexano.

Rendimiento: 0,6 partes en peso

10 P.f.: a partir de 206° rápida descomposición.

RMN (ppm, CD₃OD, 60 MHz) 0,98 (3 H, t, n-Pr), 1,18-1,93 (2 H, m, n-Pr), 1,56 (3 H, s, $\begin{matrix} \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$), 1,63 (3 H, s, $\begin{matrix} \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$), 2,80 (2 H, t, CH₂-CO-N-Pr),

15 \sim 3,66-4,18 (4 H, m, n-Pr, CH₂N $\begin{matrix} \text{CO} \\ \diagdown \\ \text{CO} \end{matrix}$), 4,24 (1 H, s, 3-H), 5,53 (2 H, AB, 5,6-H), 5,65 (1 H, s, $\begin{matrix} \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{N} \end{matrix}$ -CO), \sim 7,31 - 7,63 (5 H, m,

fenilo).

C₂₄H₂₈N₅NaO₇S x 2,2 H₂O

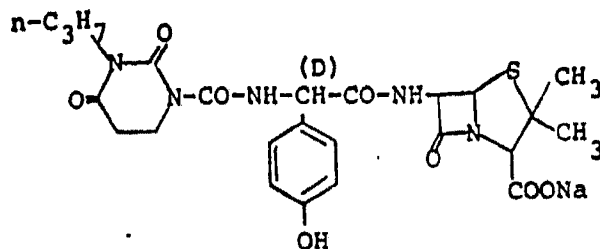
20

Calculado: C 48,6 H 5,5 N 11,8 S 5,4

Hallado: C 48,6 H 5,4 N 11,8 S 5,5

Eficacia (MHK en E/cc) con E. coli 183/58 = 4

con Klebs. 6097 = 16

Ejemplo 7

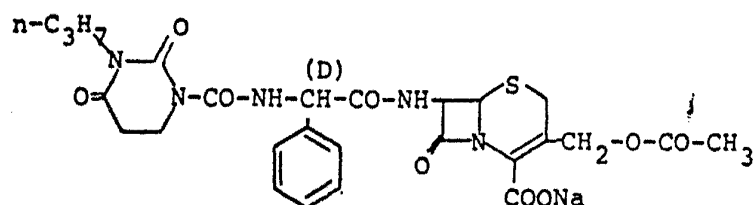
Esta penicilina se obtiene si en la forma descrita en el ejemplo 1, se hacen reaccionar entre sí 1,0 partes en peso de α -amino-p-hidroxibencilpenicilina (amoxicilina, trihidrato) y 0,5 partes en peso (referido a la sustancia pura) de 1-clorocarbonil-3-n-propil-2,4-dioxo-1,3-diazaciclohexano.

Rendimiento: 0,8 partes en peso

10 P.f.: a partir de 208° rápida descomposición

RMN (ppm, CD₃OD, 60 MHz), 0,90 (3 H, t, n-Pr), ~1,17-1,65 (2 H, m, n-Pr), 1,52 (3 H, s, $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$), 1,58 (3 H, s, $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$), 2,70 (2 H, t, CH₂-CO-N-Pr), ~3,37-4,09 (4 H, m, n-Pr u. CH₂-N $\begin{matrix} \diagup \text{CO} \\ \diagdown \text{CO} \end{matrix}$), 4,14 (1 H, s, 3-H), 5,34-5,57 (3 H, m, -CH-CO u. 5,6-H), 7,01 (4 H, AB,

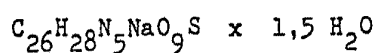
15 HO--).

Ejemplo 8

Esta cefaloesporina se obtiene si en la forma descrita en el ejemplo 1 1,0 partes en peso de α -aminobencilcefalo-
 5 esporina (cefaloglicina, dihidrato) se hace reaccionar con 0,5 partes en peso (referido a la sustancia pura) de 1-clorocarbonil-3-n-propil-2,4-dioxo-1,3-diazaciclohexano.

Rendimiento: 0,6 partes en peso

10 P.f.: a partir de 195° rápida descomposición

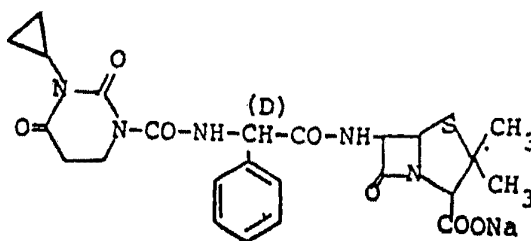


Calculado: C 49,0 H 4,9 N 11,0 S 5,0

15 Hallado: C 48,9 H 4,9 N 11,0 S 5,0

Eficacia (MHK en E/cc) con E. coli Neumann = 4

con Prot. vulg. 9023 = 8 - 16

Ejemplo 9

Esta penicilina se obtiene si 1,0 partes en peso de α -aminobencilpenicilina (ampicilina, trihidrato) y 0,33 partes en peso (referido a la sustancia pura) de 1-clorocarbonil-3-ciclopropil-2,4-dioxo-1,3-diazaciclohexano se hacen reaccionar entre sí.

Rendimiento: 0,65 partes en peso

P.f.: a partir de 210°C rápida descomposición

10

RMN (ppm, CD₃OD, 60 MHz) ~ 0,83-1,38 (4 H, m, -◁), 1,50 (3 H, s, $\begin{matrix} \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$), 1,57 (3 H, s, $\begin{matrix} \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$), 2,68 (2 H, t, -CH₂-CO-N-◁), ~ 3,13-3,73 (1 H, m, -◁), 3,92 (2 H, t, CH₂-N $\begin{matrix} \diagup \\ \text{CO} \\ \diagdown \\ \text{CO} \end{matrix}$), 5,46 (2 H, AB, 5,6-H), 5,56 (1 H, s, -CH-CO), 7,18-7,65 (5 H, m, fenilo).

15

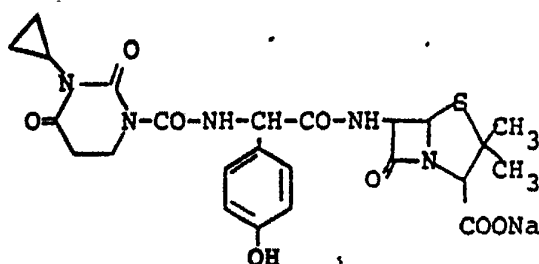
La sustancia contiene según el espectro RMN 0,21 mol-equivalentes de sodio-2-etilhexanoato y 1,55 mol-equivalentes de agua. Esto se tiene en consideración al calcular los valores de análisis teóricos.

20

Calculado: C 50,2 H 5,3 N 11,4 S 5,2

Hallado: C 50,2 H 5,3 N 11,4 S 5,2

| | |
|--|----------|
| Eficacia (MHK en E/cc) con Serratia 16 001 | = 16 |
| con Klebs. 63 | = 8 - 16 |
| con E. coli Neumann | = 4 |

5 Ejemplo 10

Esta penicilina se obtiene si 1,0 partes en peso de α -amino-p-hidroxibencilpenicilina (amoxicilina, trihidrato) y 0,38 partes en peso (referido a la sustancia pura) de 1-clorocarbonil-3-ciclopropil-2,4-dioxo-1,3-diazaciclohexano se hacen reaccionar entre sí.

Rendimiento: 0,75 partes en peso

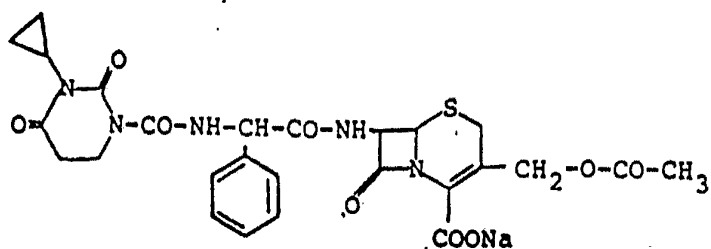
15 La sustancia contiene aproximadamente 0,125 mol-equivalentes de sodio-2-etil-hexanoato y 1,8 mol-equivalentes de agua. Esto se tuvo en consideración en los valores de análisis calculados.

20 Calculado: C 48,3 H 5,1 N 11,3 S 5,2

Hallado: C 48,3 H 5,1 N 11,4 S 5,1

Eficacia (MHK en E/cc) con Psdm. F 41 = 64

con E. coli 4322 = 16

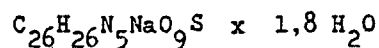
Ejemplo 11

Esta cefaloesporina se obtiene se obtiene según la forma de obtención descrita en el ejemplo 1, si 1,0 partes en peso de α -aminobencilcefaloesporina (cefaloglicina, dihidrato) y

5 0,33 partes en peso (referido a la sustancia pura) de 1-clorocarbonil-3-ciclopropil-2,4-dioxo-1,3-diazaciclohexano se hacen reaccionar entre sí.

Rendimiento: 0,62 partes en peso

10 P.f.: a partir de 212° rápida descomposición



Calculado: C 48,8 H 4,6 N 10,9 S 5,0

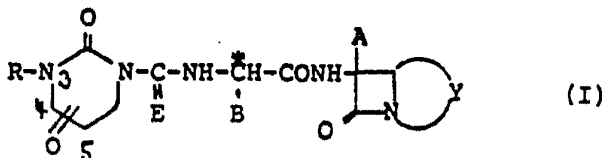
15 Hallado: C 48,5 H 4,5 N 10,9 S 5,0

Eficacia (MHK en E/cc) con E. coli 183/58 = 16

20 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar, que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental.

Reivindicaciones

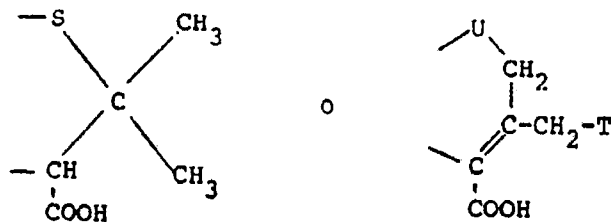
1. Procedimiento para la obtención de compuestos de β -lactama de fórmula I



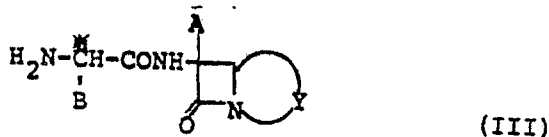
10 donde R significa alquilo, alquenido, cicloalquilo, cicloalquenido, cicloalcadienilo, donde los restos cíclicos mencionados también pueden estar enlazados a través de una agrupación alquilenos con el átomo de nitrógeno, aralquilo, arilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, donde los restos mencionados pueden estar sustituidos, ó un grupo R_1 -CO- ó R_2 -SO₂, donde R_1 , R_2 significan alquilo, alquenido, cicloalquilo, cicloalquenido, cicloalcadienilo, donde los restos cíclicos mencionados también pueden estar enlazados a través de una agrupación alquilenos con el átomo de nitrógeno, aralquilo, arilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, donde los restos mencionados anteriormente para R_1 y R_2 pueden estar sustituidos, amino, R_3 -NH-, $(R_3)_2$ -N- ó R_3 -CH=N-, donde R_3 es un sustituyente de la serie alquilo, alquenido, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, heterociclilo, heterociclilalquilo y R_1 significa, adicionalmente hidrógeno o R_3 -O- donde R_3 tiene el significado anteriormente indicado; el segundo grupo carbonilo se encuentra en la posición 4 ó 5, bajo la condición de que el átomo de N en la posición 3 no esté tres veces acilado; E significa oxígeno o azufre; B significa fenilo, en caso dado sustituido, un resto heterociclilo, en caso dado sustituido, ciclohexenilo o ciclohexadienilo;

20

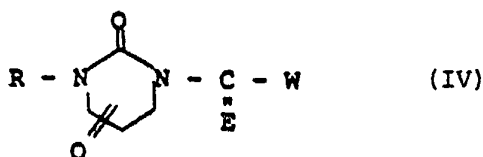
25 A significa hidrógeno, -OH-O- R_4 , donde R_4 es alquilo, alquenido ó cicloalquilo, pudiendo los restos mencionados para R_4 estar sustituidos, Y significa los grupos



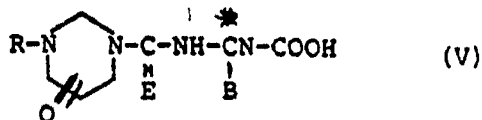
donde U significa S, O ó SO, T significa hidrógeno, alquilo-CO-O-,
 piridinium, aminopiridinium, carbamoilpiridinium, carbamoiloxi, azido,
 ciano, hidroxí, el grupo -S-fenilo, que puede estar sustituido, ó el
 grupo -S-Het, donde Het está por un anillo heterocíclico de 5 ó de 6
 5 miembros, en caso dado sustituido; y en donde el átomo de carbono, que
 lleva el grupo carboxilo, está enlazado al átomo de nitrógeno del anillo
 β -lactama y donde estos compuestos de fórmula I, con respecto al
 centro de quiralidad \bar{C} se pueden presentar en las configuraciones R y
 10 S posibles, así como mezclas de los diastereómeros de ellas resultantes,
 así como las sales y ésteres de los compuestos de la fórmula I, caracte-
 rizado por que compuestos de fórmula III



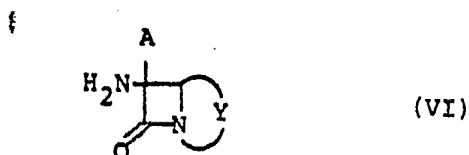
15 donde A, B, Y y \bar{C} tienen los significados anteriormente señalados, se
 hacen reaccionar con compuestos de fórmula IV



donde R y E tienen los significados anteriormente indicados, W signifi-
 ca halógeno, especialmente Cl, azida u otro grupo de salida nucleóforo,
 o un compuesto de fórmula general V



donde R, E y B tienen el significado arriba indicado, en una forma activada en el grupo carboxilo, se hace reaccionar con compuestos de fórmula VI



donde A e Y tienen los significados arriba indicados, en presencia de un disolvente y, en caso dado, de un aceptor de ácido a temperaturas de unos -20 hasta unos $+50^{\circ}\text{C}$, los grupos protectores amino en caso dado se retiran y los antibióticos de β -lactama obtenidos, en caso dado, se transforman en sus sales y ésteres, o de las sales obtenidas, en caso deseado, se liberan los ácidos libres.

2. Procedimiento para la obtención de compuestos de β -lactama, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 57 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

10 MAR 1979
 BAYER ANTIENGESELLSCHAFT
 J. M. GÓMEZ ACEBO Y POMBO
 P. P.