



19

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 N.º de publicación: ES 2 039 365

51 Int. Cl.⁵: C07D 487/04

A61K 31/40

//(C07D 487/04

C07D 209:00

C07D 205:00)

12

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **87103189.4**

86 Fecha de presentación : **06.03.87**

87 Número de publicación de la solicitud: **0 235 823**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **09.09.87**

54 Título: **Antibióticos de carbapenem, un procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen.**

30 Prioridad: **06.03.86 US 837101**

45 Fecha de la publicación de la mención BOPI:
01.10.93

45 Fecha de la publicación del folleto de patente:
01.10.93

73 Titular/es: **Bristol-Myers Squibb Company**
345 Park Avenue
New York, N.Y. 10154, US

72 Inventor/es: **Dextraze, Pierre**

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (artº 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

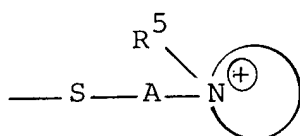
DESCRIPCION

Antecedentes de la invención

5 1. Campo de la invención

Esta invención se refiere a nuevos antibióticos de carbapenem donde el 2 - sustituyente es de fórmula

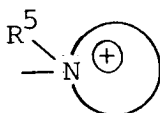
10



15

donde A y

20



25

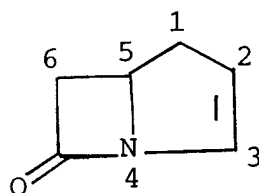
tienen los significados dados más adelante.

2. Descripción de la técnica anterior

30

Se han descrito en la literatura numerosos derivados de β - lactama que contienen el núcleo de carbapenem

35



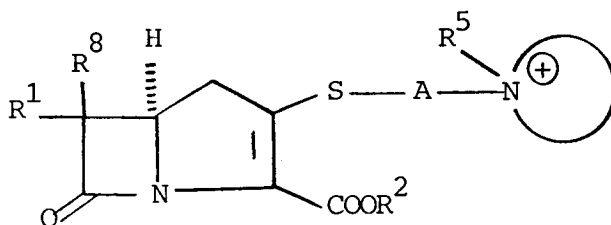
40

Se ha informado que estos derivados de carbapenem son útiles como agentes antibacterianos y/o inhibidores de la β - lactamasas.

45

En la solicitud de patente sudafricana 83/4472 se describen derivados de cabapenem de fórmula general

50



55

60 donde R^8 es hidrógeno y R^1 está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y los siguientes radicales sustituidos y no sustituidos: alquilo, alqueno y alquino, de 1 a 10 átomos de carbono; cicloalquilo y cicloalquilalquilo, de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo cicloalquílico y 1 a 6 átomos de carbono en los radicales alquilo; fenilo; aralquilo, aralqueno y aralquino, donde el radical arilo es fenilo y el fragmento alifático contiene de 1 a 6 átomos de carbono; heteroarilo, hteroaralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo

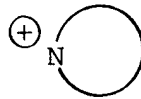
donde el heteroátomo o heteroátomo en los radicales heterocíclicos antes citados están seleccionados entre el grupo formado por 1 a 4 átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre y los radicales alquilo asociados a dichos radicales heterocíclicos contienen de 1 a 6 átomos de carbono; donde el sustituyente o sustituyentes en los radicales antes mencionados están seleccionados independientemente entre el grupo formado por:

5	alquilo	C ₁₋₆ opcionalmente sustituido con amino, halo, hidroxilo o carboxilo
	halo	
10	- OR ³	
	O	
	- O C NR ³ R ⁴	
15	O	
	- C NHR ³ R ⁴	
	- NR ³ R ⁴	
20	NR ³	
	/	
	/	
	NR ³ R ⁴	
	- SO ₂ NR ³ R ⁴	
25	O	
	- NH C NR ³ R ⁴	
30	O	
	- R ³ C NR ⁴	
	- CO ₂ R ³	
	=O	
35	O	
	- O C R ³	
	- SR ³	
40	O	
	- S R ⁹	
45	O	
	- S R ⁹	
	O	
	- CN	
50	- N ₃	
	- OSO ₃ R ³	
	- OSO ₂ R ³	
	- NR ³ SO ₂ R ⁴	
55	- NR ³ C =NR ⁴	
	R ³	
	- NR ³ CO ₂ R ⁴	
60	- NO ₂	

donde, en los sustituyentes mencionados, los grupos R³ y R⁴ están seleccionados independientemente

entre hidrógeno; alquilo, alqueniilo y alquinilo de 1 a 10 átomos de carbono; cicloalquilo, cicloalquilalquilo y alquilocicloalquilo, de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo cicloalquílico y 1 a 6 átomos de carbono en los radicales alquilo; fenilo; aralquilo, aralqueniilo y aralquinil donde el radical arilo es fenilo y el fragmento alifático contiene de 1 a 6 átomos de carbono; y heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo donde el heteroátomo o heteroátomos en los radicales heterocíclicos antes citados están seleccionados entre el grupo formado por 1 a 4 átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre y los radicales alquilo asociados a dichos radicales heterocíclicos contienen de 1 a 6 átomos de carbono; o bien R^3 y R^4 unidos entre sí pueden formar con el átomo de nitrógeno al que está enlazado por lo menos uno de ellos un anillo heterocíclico nitrogenado de 5 o 6 miembros; R^9 es el definido para R^3 a excepción que no puede ser hidrógeno; o donde R^1 y R^8 unidos entre sí representan alquilideno C_{2-10} o alquilideno C_{2-10} sustituido con hidroxilo; R^5 está seleccionado del grupo formado por los siguientes radicales sustituidos y no sustituidos: alquilo, alqueniilo y alquinilo de 1 a 10 átomos de carbono; cicloalquilo y cicloalquilalquilo, de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo cicloalquílico y 1 a 6 átomos de carbono en los radicales alquilo; fenilo; aralquilo, aralqueniilo y aralquinil donde el radical arilo es fenilo y el fragmento alifático contiene de 1 a 6 átomos de carbono; heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo donde el heteroátomo o heteroátomos en los radicales heterocíclicos antes citados están seleccionados entre el grupo formado por 1 a 4 átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre y los radicales alquilo asociados a dichos radicales heterocíclicos contienen de 1 a 6 átomos de carbono; donde los radicales R^5 antes citados están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre:

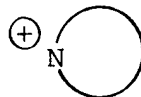
20	alquilo	C ₁₋₆ opcionalmente sustituido con amino, fluoro, cloro, carboxilo, hidroxilo o carbamilo
	fluoro,	cloro o bromo;
25	- OR ³	
	- OCO ₂ R ³	
	- OCOR ³	
	- OCONR ³ R ⁴	
30	- OSO ₂ R ³	
	- oxo	
	- NR ³ R ⁴	
35	R ³ CONR ⁴ -	
	- NR ³ CO ₂ R ⁴	
	- NR ³ CONR ³ R ⁴	
	- NR ³ SO ₂ R ⁴	
40	- SR ³	
	O	
	↑	
	- S - R ⁹	
45	O O	
	↙ ↘	
	S - R ⁹	
	- SO ₃ R ³	
50	- CO ₂ R ³	
	- CONR ³ R ⁴	
	- CN o	
55	fenilo	opcionalmente sustituido con uno o tres radicales fluoro, cloro, bromo, alquilo C ₁₋₆ , - OR ³ , - NR ³ R ⁴ , - SO ₂ R ³ , CO ₂ R ³ o - CONR ³ R ⁴ , donde R ³ , R ⁴ y R ⁹ en estos sustituyentes R ⁵ son los definidos anteriormente;
60	o bien	R ⁵ representa un fenileno divalente o un grupo alqueniilo C ₁₋₄ unido al anillo



5

para formar un grupo policíclico puenteado; A es ciclopentilo, ciclohexileno o alquileo C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-4} ; R^2 es hidrógeno, una carga aniónica o un grupo convencional protector del carboxilo fácilmente eliminable, con la condición de que cuando R^2 es hidrógeno o un grupo protector, hay también presente un contraion; y

10



15

representa un radical heterocíclico monocíclico, bicíclico o policíclico, no aromático, sustituido o no sustituido, que contiene por lo menos un nitrógeno en el anillo y está unido a A a través de un nitrógeno del anillo, formando así un grupo amonio cuaternario; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

20

Un procedimiento alternativo para la preparación de los derivados cuaternizados de la Solicitud de Patente Sudafricana 83/4472 se encuentra descrito en la Patente Belga 899.094.

25

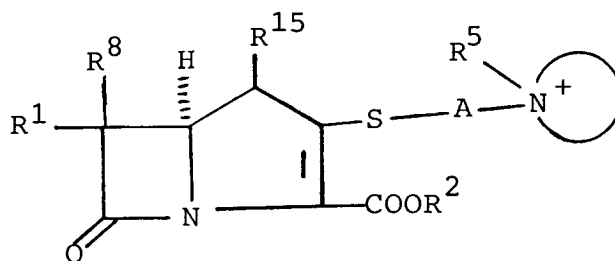
Los compuestos descritos en las referencias antes citadas están todos ellos no sustituidos en la posición 1. Sorprendentemente, ahora se ha hallado que ciertos 1 - sustituyentes distintos de hidrógeno comunican un elevado grado de estabilidad a los compuestos de referencia cuaternizados.

Descripción de la invención

30

Esta invención se refiere a derivados de carbapenem de fórmula

35



40

I

45 donde

R^8 es hidrógeno y R^1 está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno; alquilo sustituido y no sustituido de 1 a 10 átomos de carbono, donde el sustituyente está seleccionado entre el grupo formado por

50

- OR^3

O

||

55 - $OCOR^R$

- OSO_3R^3

- OSO_2R^3

60

donde R^3 está seleccionado entre hidrógeno y alquilo de 1 a 10 átomos de carbono

o donde

R^1 y R^8 unidos entre sí representan alquilideno C_{2-10} o alquilideno C_{2-10} sustituido con hidroxilo;

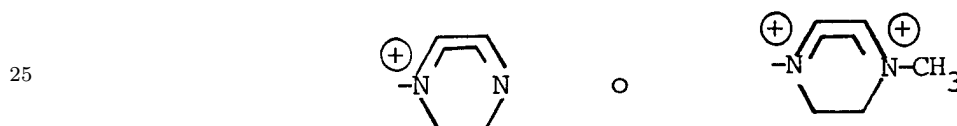
R^{15} está seleccionado entre el grupo formado por alquilo de 1 a 10 átomos de carbono;

5 A es ciclopentileno, ciclohexileno o alquilenos C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-4} ;

10 R^2 es hidrógeno, una carga aniónica o un grupo convencional protector del carboxilo fácilmente eliminable, con la condición de que cuando R^2 es hidrógeno o un grupo protector, hay también presente un cotraión y



20 representa



30 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula I son potentes agentes antibacterianos o intermedios útiles en la preparación de dichos agentes.

35 También están incluidos en la invención los procedimientos para la preparación de los nuevos derivados de carbapenem descritos antes y composiciones farmacéuticas que contienen los derivados de carbapenem biológicamente activos en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Descripción detallada de la invención

40 Los nuevos compuestos de fórmula general I anterior contienen el núcleo de carbapenem

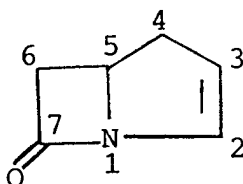


50

y, por lo tanto, pueden ser nombrados como derivados del ácido 1 - carba - 2 - penem - 3 - carboxílico. Alternativamente, puede considerarse que los compuestos responden a la estructura básica

55

60



y pueden ser nombrados como derivados del ácido 7 - oxo - 1 - azabicyclo(3.2.0)hept - 2 - en - 2 - carboxílico. Aunque esta invención incluye compuestos donde la estereoquímica relativa de los protones 5,6 es cis así como trans, los compuestos preferidos presentan la estereoquímica 5R, 6S (trans) como en el caso de la tienamicina.

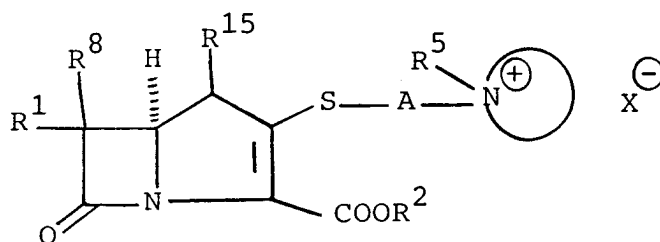
5 Los compuestos de fórmula I pueden estar no sustituidos en la posición 6 o sustituidos con grupos sustituyentes previamente descritos para otros derivados de carbapenem. Más específicamente, R⁸ puede ser hidrógeno y R¹ puede ser hidrógeno o un sustituyente distinto de hidrógeno descrito, por ejemplo, en la Solicitud de Patente Europea 38.869 (véase la definición de R₆). Alternativamente, R⁸ y R¹ unidos
10 entre sí pueden ser alquilideno C₂₋₁₀ o alquilideno C₂₋₁₀ sustituido, por ejemplo, con hidroxilo.

Los compuestos de fórmula I están sustituidos en la posición 1 con un grupo alquilo C₁₋₁₀. Preferiblemente, los sustituyentes R¹⁵ distintos de hidrógeno son alquilo C₁₋₆, más preferiblemente metilo. El sustituyente R¹⁵ distinto de hidrógeno puede estar en configuración alfa o beta y se entiende que esta
15 invención incluye los isómeros alfa y beta individuales así como sus mezclas. Los compuestos 1 - sustituidos más preferidos son aquéllos que presentan la configuración beta, especialmente los que contienen el sustituyente beta - metilo.

Para ampliar las definiciones de R¹ y R¹⁵, los grupos "alquilo" alifáticos pueden ser de cadena lineal o ramificada de 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 y todavía mejor de 1 a 4 átomos de
20 carbono.

La expresión "grupo convencional protector del carboxi fácilmente eliminable" se refiere a un grupo éster conocido que ha sido empleado para bloquear un grupo carboxilo durante las reacciones químicas descritas más adelante y que, si se desea, puede ser eliminado por métodos que no producen ninguna
25 destrucción apreciable de los restantes fragmentos de la molécula, por ejemplo por hidrólisis química o enzimática, tratamiento con agentes reductores químicos bajo condiciones suaves, irradiación con luz ultravioleta o hidrogenación catalítica. Ejemplos de estos grupos ésteres protectores son benzhidrido, alilo, p - nitrobenzilo, 2 - naftilmetilo, benzilo, tricloroetilo, sililo como trimetilsililo, fenacilo, p - metoxibenzilo, acetoni-
30 lo, o - nitrobenzilo, 4 - piridilmetilo y alquilo C₁₋₆ tal como metilo, etilo o terc - butilo. Dentro de estos grupos protectores están incluidos los que son hidrolizados bajo condiciones fisiológicas como pivaloiloximetilo, acetoximetilo, ftalidilo, indanilo y metoximetilo. Son grupos protectores del carboxilo particularmente ventajosos los grupos p - nitrobenzilo que pueden ser fácilmente eliminados por hidrogenólisis catalítica y alilo que pueden ser eliminados por reacción catalizada con Pd(PO₃)₄.

35 Las sales farmacéuticamente aceptables mencionadas antes incluyen las sales de adición de ácidos no tóxicas, por ejemplo sales con ácidos minerales tales como clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, etc. y sales con ácidos orgánicos como maleico, acético, cítrico, succínico, benzoico, tartárico, fumárico, mandélico, ascórbico, láctico, glucónico y málico. Los compuestos de fórmula I en forma de
40 sales de adición de ácidos pueden ser escritos así:



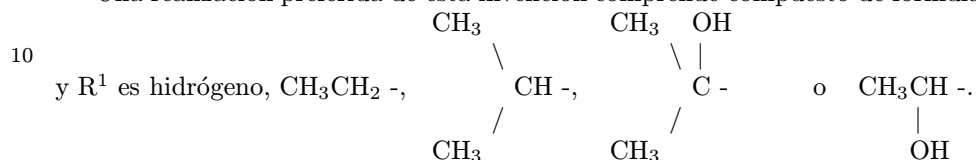
R² = H o un grupo protector

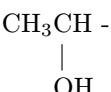
55 donde X[⊖] representa el anión ácido. El contraanión X[⊖] puede ser seleccionado de forma que proporcione sales farmacéuticamente aceptables para administración terapéutica pero, en el caso de los compuestos intermedios de fórmula I, X[⊖] también puede ser un anión tóxico. En este caso, el ion puede ser subsiguientemente separado o sustituido por un anión farmacéuticamente aceptable para formar un compuesto final activo para uso terapéutico. Cuando hay presentes grupos ácidos en el radical R¹, esta invención
60 también puede incluir sales ácidas o básicas adecuadas de estos grupos funcionales, por ejemplo sales metálicas (p. ej. de sodio, potasio, calcio y aluminio), las sales amónicas y las sales con aminas no tóxicas (p. ej. trialkilaminas, procaina, dibencilamina, 1 - efenamina, N - benzil - β - fenetilamina, N,N'

- dibenciletilendiamina, etc.).

Los compuestos de fórmula I donde R² es hidrógeno, una carga aniónica o un grupo éster fisiológicamente hidrolizable, junto con sus sales farmacéuticamente aceptables, son útiles como agentes antibacterianos. Los restantes compuestos de fórmula I son valiosos intermedios que pueden ser convertidos en los compuestos biológicamente activos antes mencionados.

Una realización preferida de esta invención comprende compuesto de fórmula I donde R⁸ es hidrógeno



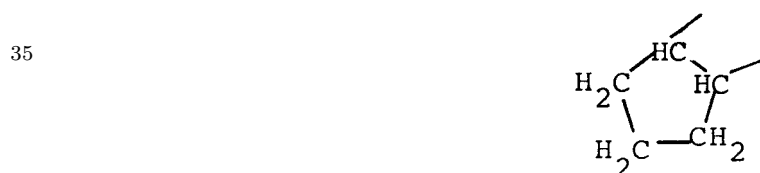
15 Dentro de esta subclase, los compuestos preferidos son aquellos donde R¹ es  -, y los más

preferidos son los compuestos con la configuración absoluta 5R, 6S, 8R.

20 Otra realización preferida comprende compuestos de fórmula I donde R¹ y R⁸ unidos entre sí forman un radical alquilideno de fórmula

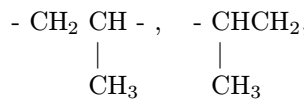




30 El sustituyente A alquileno es preferiblemente alquileno de cadena lineal o ramificada de 2 a 6 átomos de carbono. Un sustituyente A cicloalquileno es preferiblemente ciclopentileno de fórmula




40 o ciclohexileno de fórmula



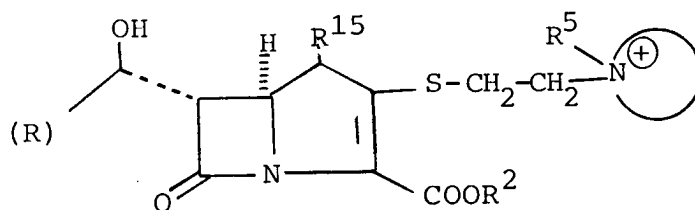
55 Una realización preferida comprende los compuestos donde A es  - ,  - ,

60  o - (CH₂)_n -, donde n es 2, 3 o 4, y una realización particularmente preferida comprende

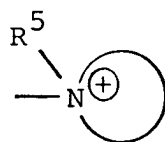
los compuestos donde A es -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH(CH₃)CH₂-, o  .

En el caso más preferido, A es -CH₂CH₂-.

Las realizaciones más preferidas de esta invención comprenden los compuestos de fórmula



donde R¹⁵ es beta - metilo y



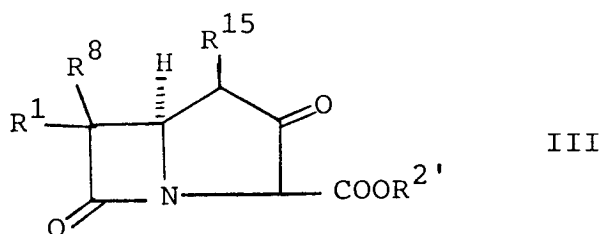
representa



y R² es hidrógeno, una carga aniónica o un grupo convencional protector del carboxilo fácilmente eliminable, con la condición de que cuando R² es hidrógeno o un grupo protector, entonces también hay presente un contraión, y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

Se observará que ciertos productos dentro del ámbito de la fórmula I pueden presentarse como isómeros ópticos así como mezclas epímeras de los mismos. Se entiende que esta invención incluye dentro de su ámbito todos estos isómeros ópticos y mezclas epímeras. Por ejemplo, cuando el 6 - sustituyente es hidroxietilo, este sustituyente puede estar en la configuración R o S y los isómeros resultantes así como sus mezclas epímeras están comprendidos dentro de esta invención.

Los derivados de carbapenem de fórmula general I se preparan a partir de compuestos de fórmula

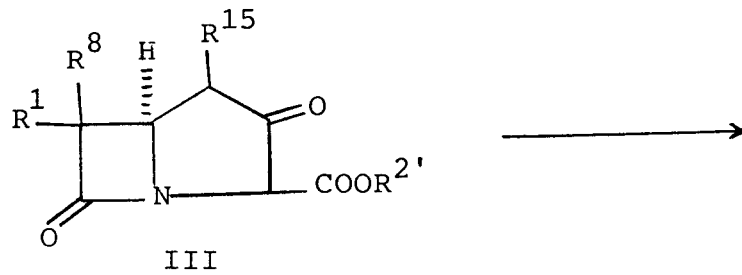


donde R^1 , R^{15} y R^8 son los definidos antes y donde $R^{2'}$ representa un grupo convencional protector del carboxilo fácilmente separable. Los compuestos de fórmula III han sido descritos, por ejemplo, en la Solicitud de Patente Europea 38.869 (compuesto 7) y en la Solicitud de Patente Europea 54.917 y pueden ser preparados por los métodos generales descritos allí.

5

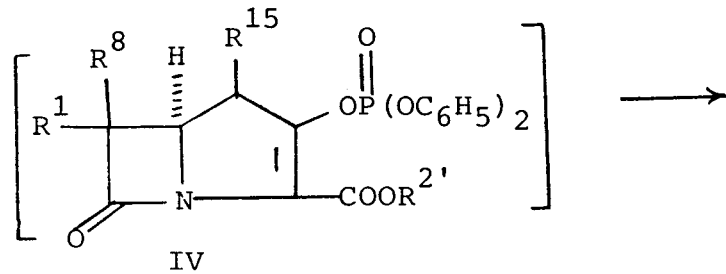
Un procedimiento para la preparación de compuestos I a partir de compuestos III pueden ser resumido mediante el siguiente esquema de reacción:

10



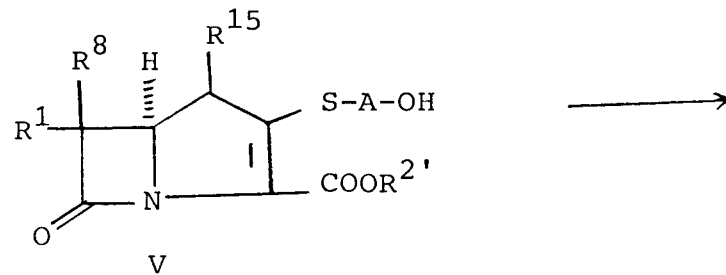
20

25



30

35



40

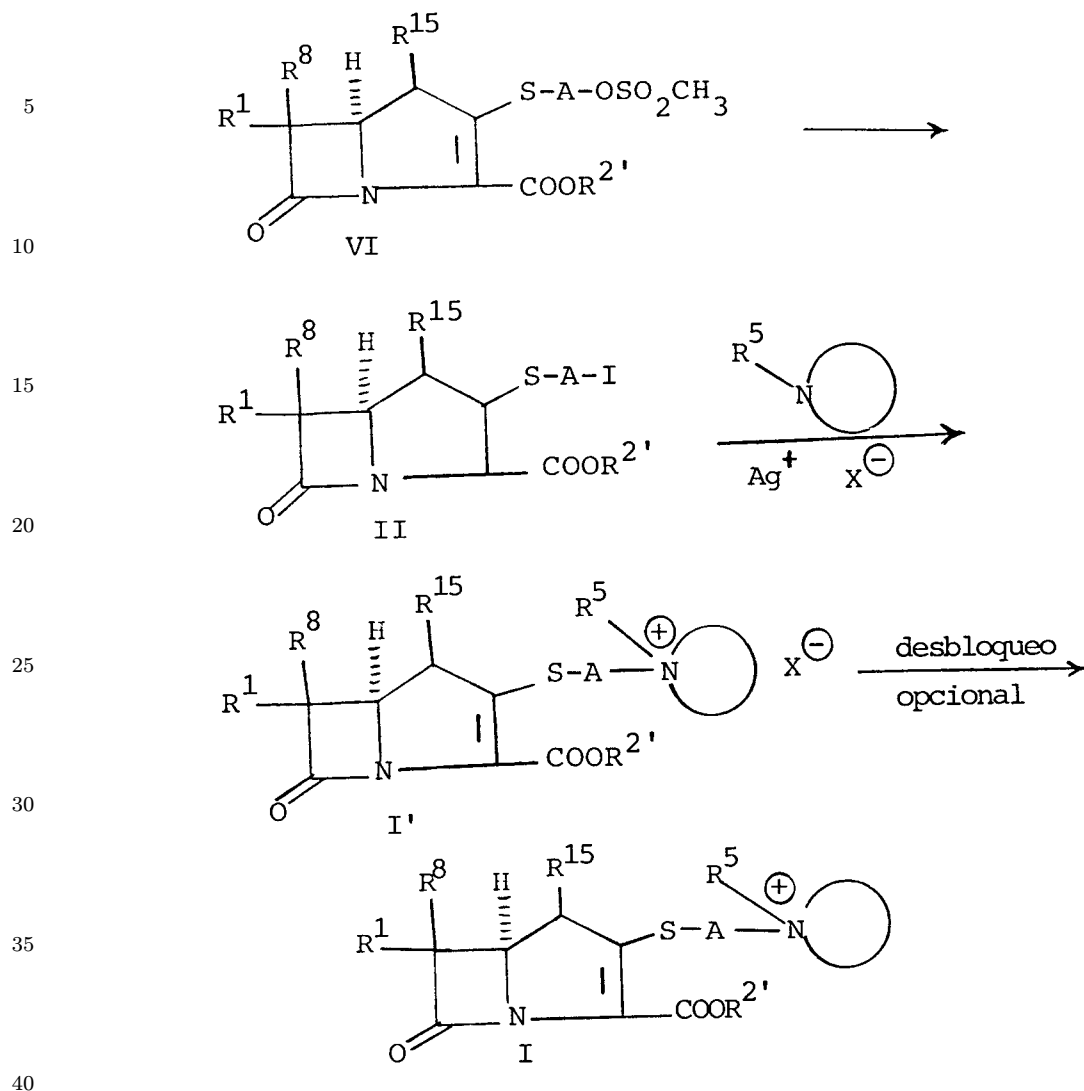
45

50

(Sigue en la página siguiente)

55

60



En el procedimiento anterior, el compuesto de partida III se hace reaccionar en un disolvente orgánico inerte, tal como cloruro de metileno, acetonitrilo o dimetilformamida, con alrededor de una cantidad equimolar de clorofosfato de difenilo, en presencia de una base como diisopropiletilamina, trietilamina, 4 - dimetilaminopiridina o similar, para formar el intermedio IV. La acilación para establecer el grupo desplazable difenilfosforiloxi en la posición 2 del ntermedio III se lleva a cabo ventajosamente a una temperatura de -20°C a $+40^{\circ}\text{C}$ aproximadamente, preferiblemente alrededor de 0°C . El intermedio IV puede ser aislado si se desea pero convenientemente se utiliza en la siguiente etapa sin aislarlo ni purificarlo.

A continuación el intermedio IV se convierte en el intermedio V mediante una reacción de desplazamiento convencional. Así, el intermedio IV puede hacerse reaccionar con una cantidad aproximadamente equimolecular de un mercaptano reactivo de fórmula



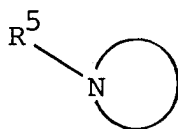
donde A representa ciclopentileno, ciclohexileno o alquileno C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-4} , en un disolvente orgánico inerte como disoxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o acetonitrilo y en presencia de una base como diisopropiletilamina, trietilamina, hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico o 4 - dimetilaminopiridina. La temperatura para el desplazamiento no es crítica pero una temperatura ventajosa oscila entre -40°C y $+25^{\circ}\text{C}$ aproximadamente. Lo más conveniente es efectuar la reacción enfriando, por ejemplo, a unos 0°C .

Después el intermedio V se acila con cloruro de metanosulfonilo o con uno de sus equivalentes acilantes funcionales tal como anhídrido metanosulfónico, en un disolvente orgánico inerte y en presencia de una base, para proporcionar el grupo desplazable metanosulfonilo del intermedio VI. La acilación se realiza en un disolvente orgánico inerte como tetrahidrofurano, cloruro de metileno, acetonitrilo o dimetilformamida y en presencia de una base adecuada como diisopropiletilamina, trietilamina, 4 - dimetilaminopiridina y similares. La reacción puede llevarse a cabo dentro de amplios límites de temperatura, por ejemplo entre 40°C y +40°C, pero lo más ventajoso es efectuarla con refrigeración, por ejemplo entre - 30°C y - 40°C aproximadamente.

Después el intermedio VI se somete a una reacción de desplazamiento para introducir en el intermedio II el grupo desplazable yodo. Se ha hallado que este grupo particular facilita considerablemente la preparación de los carbapenems de fórmula I que constituye los productos finales.

El desplazamiento del grupo saliente metano - sulfonilo se lleva a cabo haciendo reaccionar el intermedio VI con una fuente de iones yoduro en un disolvente orgánico inerte tal como acetona, dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Puede utilizarse cualquier compuesto que se ionice en el disolvente empleado, por ejemplo un yoduro de metal alcalino tal como yoduro sódico o yoduro potásico. La temperatura para el desplazamiento no es crítica pero la temperatura ambiente o por encima de ella son las más ventajosas para completar la reacción en un periodo de tiempo razonable. La fuente de iones yoduro se emplea en una proporción tal que suministre aproximadamente un equivalente o un exceso de ion yoduro respecto al intermedio VI.

La preparación de los derivados de carbapenem deseados de fórmula I se realiza por desplazamiento nucleófilo del grupo desplazable yodo del intermedio II por el nucleófilo heterocíclico nitrogenado deseado



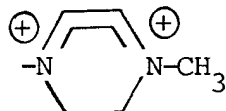
El intermedio II se hace reaccionar con al menos un equivalente, preferiblemente un exceso, de la amina reactiva deseada en un disolvente orgánico inerte y en presencia de ion plata. Los disolventes orgánicos inertes adecuados son, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, cloruro de metileno, diglima, dimetoxietano y similares. Puede utilizarse como fuente de ion plata cualquier compuesto de plata que se ionice sustancialmente en el disolvente para suministrar iones plata y un anión inerte, por ejemplo perclorato de plata. Generalmente, preferimos emplear una cantidad aproximadamente equivalente (con respecto al intermedio II) de ion plata para facilitar el desplazamiento. La reacción puede llevarse a cabo dentro de amplios límites de temperatura, por ejemplo entre - 25°C y +25°C aproximadamente pero lo más preferible es efectuarla alrededor de 0°C.

El intermedio I' contendrá un contraanión (por ejemplo el derivado de la sal de plata utilizada) asociado, que en esta etapa puede ser sustituido por un contraanión diferente, por ejemplo un anión que sea farmacéuticamente aceptable, por procedimientos convencionales. Alternativamente, el contraanión puede ser posteriormente eliminado durante la etapa de desbloqueo.

La etapa de desbloqueo para separar el grupo R^{2'} protector del carboxilo del intermedio I' se lleva a cabo por procedimientos convencionales tales como solvolisis, reducción química o hidrogenación. Cuando se emplea un grupo protector como p - nitrobencilo, bencilo, genzhidrilo o 2 - naftilmetilo que puede ser fácilmente eliminado por hidrogenación catalítica, el intermedio I' en un disolvente adecuado como dioxano - agua - etanol, tetrahidrofurano - éter - dietílico - tampón, tetrahidrofurano - hidrogenofosfato dipotásico acuoso - isopropanol o similares, puede ser tratado bajo una presión de hidrógeno de 1 a 4 atmósferas en presencia de un catalizador de hidrogenación tal como paladio sobre carbón, hidróxido de paladio, óxido de paladio o similares, a una temperatura de 0 a 50°C, durante 0,24 a 4 horas aproximadamente. Cuando R^{2'} es un grupo tal como o - nitrobencilo, también puede desbloquearse por fotólisis. Los grupos protectores como 2,2,2 - tricloroetilo pueden eliminarse por reducción suave con cinc. El grupo protector alilo puede eliminarse con un catalizador constituido por una mezcla de un compuesto de paladio y fosfato de trifenilo en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano, éter dietílico o cloruro de metileno. Análogamente, otros grupos convencionales protectores del carboxilo puede separarse por métodos conocidos por los expertos en este campo. Finalmente, como se ha mencionado antes, los compuestos de fórmula I donde R^{2'} es un grupo éster fisiológicamente hidrolizable, tal como acetoximetilo,

ftalidido, indanilo, pivaloiloximetilo, metoximetilo, etc., pueden ser administrados directamente al paciente sin desbloquear ya que estos ésteres son hidrolizados in vivo bajo las condiciones fisiológicas.

La preparación de ciertos compuestos de fórmula general I puede implicar una nueva etapa de reacción inmediatamente antes o después de la reacción de desbloqueo. Cuando el sustituyente nitrogenados heterocíclico contiene dos grupos nitrogenados cuaternarios, por ejemplo, como en el radical

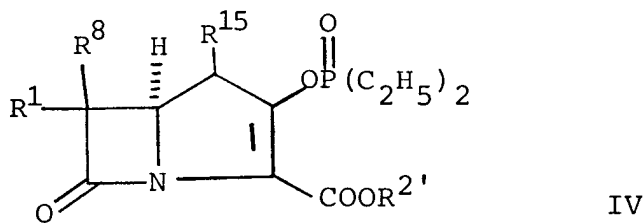


10

el producto de la reacción de cuaternización puede ser sometido a una nueva reacción de cuaternización para obtener el producto final dicuaternario.

Otro procedimiento que puede utilizarse para preparar los compuestos de fórmula I consiste en hacer reaccionar un intermedio de fórmula

20

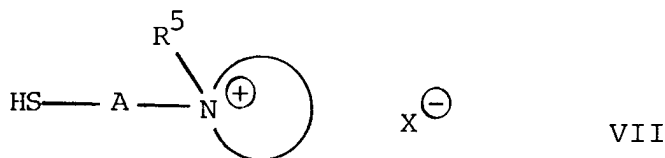


25

30

donde R^1 , R^{15} y R^8 son los definidos para los compuestos de fórmula I y $R^{2'}$ es un grupo convencional protector del carboxilo fácilmente eliminable, con un tiol de fórmula

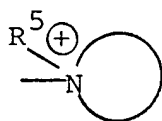
35



40

45

donde A y

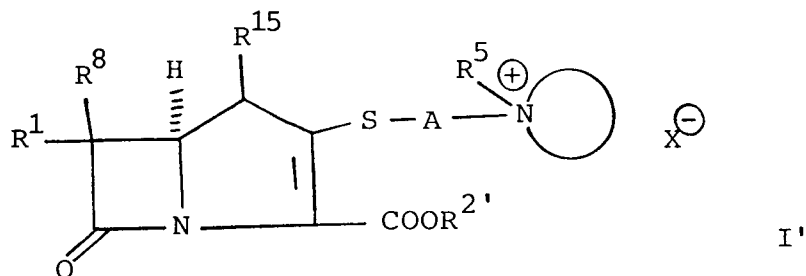


son los definidos antes en relación con los compuestos de fórmula I y X^\ominus

50

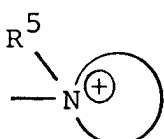
es un disolvente inerte y en presencia de una base, para producir el carbapenem de fórmula

55



60

I'

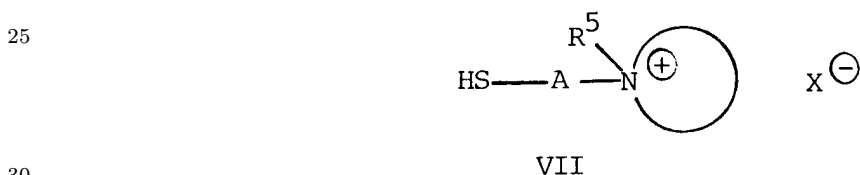
5 donde R^1 , R^8 , $R^{2'}$, R^{15} , A,  y X^\ominus son los definidos antes y, si se desea, separar el

grupo protector del carboxilo $R^{2'}$ para dar el correspondiente compuesto desbloqueado de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

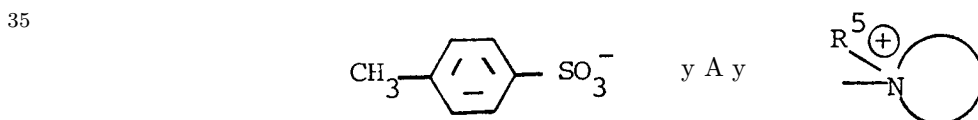
10 El procedimiento alternativo anterior utiliza el intermedio IV que puede prepararse como se ha descrito antes para el procedimiento de síntesis general. El intermedio IV se prepara en general in situ a partir del intermedio III y se utiliza sin aislarlo ni purificarlo.

15 Para obtener los productos finales dicuaternarios mediante este procedimiento, el intermedio IV puede hacerse reaccionar con el tiol monocuaternario deseado VII y el producto de carbapenem así obtenido se somete después a una nueva etapa de cuaternización como la descrita antes para formar el producto final dicuaternario. Alternativamente, el intermedio IV puede hacerse reaccionar directamente con el tiol dicuaternario VII para obtener el producto final deseado.

20 En el procedimiento alternativo, el carbapenem en el intermedio IV se hace reaccionar con un (amino cuaternario) tiol de fórmula



30 donde X^\ominus es un contraanión asociado a un ácido fuerte tal como Cl^- , Br^- , $CH_3SO_3^-$, $CF_3SO_3^-$ o

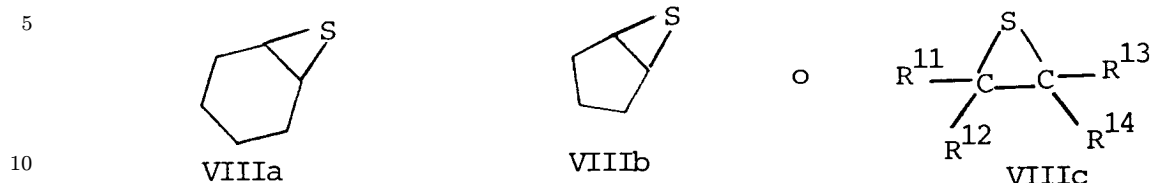


40 son los definidos antes. La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte como acetonitrilo, acetonitrilo - agua, acetonitrilo - dimetilformamida, tetrahidrofurano, tetrahidrofurano - agua o acetona, en presencia de una base. La naturaleza de la base no es crítica. No obstante, los mejores resultados se han obtenido cuando se ha empleado una base amfídica terciaria no nucleófila tal como diisopropiletilamina, 1,8 - diazabicyclo[5.4.0] - undec - 7 - eno, 1,5 - diazabicyclo [4.3.0]non - 5 - eno o una tri(alquil C_{1-4})amina tal como trietilamina, tributilamina o tripropilamina. La reacción del intermedio IV con el tiol VII puede efectuarse dentro de amplios límites de temperatura, por ejemplo entre $-15^\circ C$ y la temperatura ambiente pero preferiblemente se realiza a una temperatura comprendida aproximadamente entre $-15^\circ C$ y $+15^\circ C$, preferiblemente alrededor de $0^\circ C$.

50 El producto carbapenem obtenido en la reacción del (amino cuaternario) - tiol VII con el intermedio IV contendrá un contraanión asociado (es decir, $(C_6H_5O)_2PO_2$, Cl^- o el anión asociado al tiol cuaternario) que en esta etapa puede ser sustituido por un contraanión diferente, por ejemplo que sea más farmacéuticamente aceptable, por métodos convencionales. Alternativamente, el contraanión puede ser separado durante la etapa de desbloqueo subsiguiente. Cuando el compuesto de carbapenem cuaternizado y el contraanión forman un producto insoluble, el producto puede cristalizar a medida que se forma y puede ser recogido por filtración en estado puro.

60 Después de la formación del producto carbapenem deseado de acuerdo con la reacción antes descrita, el grupo $R^{2'}$ protector del carboxilo del compuesto I puede ser opcionalmente eliminado por procedimientos convencionales como los descritos antes en relación con el procedimiento de síntesis general.

Los tioles intermedios de fórmula VII pueden prepararse, por ejemplo, por reacción de un sulfuro de fórmula



15 donde R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} son cada uno de ellos independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} , con una amina heterocíclica (como la definida antes) de fórmula



25 y un ácido fuerte. La reacción puede efectuarse en presencia o ausencia de un disolvente orgánico inerte que preferiblemente es un disolvente orgánico no polar tal como cloruro de metileno, benceno, xileno, tolueno o similares. Cuando los reactivos amina y sulfuro son líquidos o cuando una amina es soluble en un reactivo de sulfuro líquido, es preferible efectuar la reacción sin emplear ningún disolvente adicional.

30 El ácido fuerte particular utilizado durante la reacción no es crítico y puede ser, por ejemplo, ácidos orgánicos e inorgánicos fuertes como clorhídrico, bromhídrico, metanosulfónico, p - toluensulfónico, trifluorometanosulfónico, etc.

35 La formación del (amino cuaternario) - tior intermedio VII puede conseguirse a una temperatura comprendida aproximadamente entre -20°C y 100°C . En general las temperaturas preferidas están comprendidas entre 50 y 70°C aproximadamente.

40 El reactivo sulfuro, la amina aromática y el ácido se emplean preferiblemente de manera que el sulfuro y el ácido se encuentren en cantidades aproximadamente moleculares y la amina se utiliza en exceso, por ejemplo 2 a 3 moles de amina por mol de sulfuro o ácido.

Alternativamente, el tior cuaternario intermedio VII puede ser preparado por reacción de un tior protegido de fórmula



50 donde P es un grupo convencional protector del tior, por ejemplo acetilo, halógeno es un átomo de halógeno, preferiblemente Br, I o Cl y más preferiblemente Br y A es el definido antes, en un disolvente inerte, con la amina heterocíclica apropiada. Este tior cuaternario protegido puede ser después desprotegido por medios convencionales para proporcionar el tior cuaternario intermedio VII.

55 El (amino cuaternario) - tior intermedio contendrá un contraanión asociado que estará determinado por el ácido particular empleado. Naturalmente, es posible sustituir en este momento por un contraanión diferente siguiendo procedimientos convencionales para uso en la siguiente reacción con el carbapenem intermedio IV.

60 Se entenderá que cuando los sustituyentes R^1 , R^8 y/o R^{15} o el nucleófilo heterocíclico unido al sustituyente A contienen un grupo funcional que pueda interferir con el transcurso de la reacción deseada, este grupo puede ser protegido con un grupo bloqueante convencional y posteriormente puede ser desbloqueado para regenerar el grupo funcional deseado. Estos grupos bloqueantes y los procedimientos para su introducción y eliminación son muy conocidos por los expertos en este campo.

En el caso de ciertos compuestos de fórmula I que contienen como sustituyente A un radical cicloalquileo o alquileo ramificado, puede aparecer uno o más átomos de carbono diastereoisómeros. Esta invención incluye las mezclas de estos diastereoisómeros así como los diastereoisómeros purificados individuales.

5 Como en el caso de otros antibióticos de β - lactama, los compuestos de fórmula general I pueden convertirse por procedimientos conocidos en sales farmacéuticamente aceptables que, para los fines de esta invención, son sustancialmente equivalentes a dos compuestos no salificados. Así, por ejemplo, es posible disolver un compuesto de fórmula I donde R^2 es una carga aniónica en un disolvente inerte adecuado y después agregar un equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable. La sal de adición de ácido deseada puede ser recuperada por procedimientos convencionales, por ejemplo precipitación en un disolvente, liofilización, etc. Cuando hay presentes otros grupos funcionales ácidos o básicos en el compuesto de fórmula I, pueden prepararse de forma similar, por métodos conocidos, otras sales de adición de bases y de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

15 Un compuesto de fórmula I donde R^2 es hidrógeno o una carga aniónica o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, también puede ser convertido por procedimientos convencionales en el correspondiente compuesto donde R^2 es un grupo éster fisiológicamente hidrolizable o un compuesto de fórmula I donde R^2 es un grupo convencional protector del carboxilo puede convertirse en el correspondiente compuesto donde R^2 es hidrógeno, una carga aniónica o un grupo éster fisiológicamente hidrolizable o en una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 Los nuevos derivados de carbapenem de fórmula general I donde R^2 es hidrógeno, una carga aniónica o un grupo protector del carboxilo fisiológicamente hidrolizable, o sus sales farmacéuticamente aceptables, son potentes antibióticos activos contra diversas bacterias gram - positivas y gram - negativas y pueden ser utilizados, por ejemplo, como aditivos para piensos de animales para promover el crecimiento, como conservantes en alimentos, como bactericidas en aplicaciones industriales, por ejemplo, en las pinturas acuosas y en las aguas blancas de las fábricas de papel, para inhibir el crecimiento de bacterias perjudiciales y como desinfectantes para destruir o inhibir el crecimiento de bacterias perjudiciales sobre el equipo dental o médico. No obstante, son especialmente útiles en el tratamiento de las enfermedades por bacterias gram - positivas y gram - negativas.

30 Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención pueden ser utilizado por sí solos o formulados como composiciones farmacéuticas que contienen, además del ingrediente carbapenem activo, un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los compuestos pueden ser administrados por diversos medio; los de mayor interés son: por vía oral, por vía tópica o por vía parenteral (inyección intravenosa o intramuscular). Las composiciones farmacéuticas pueden encontrarse en forma sólida tal como cápsulas, tabletas, polvos, etc. o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. Las composiciones para inyección, que es la forma preferida de dispensación, pueden ser preparadas en forma de dosis unitaria en ampollas o en envases de dosis múltiples y pueden contener agentes de formulación tales como agentes suspensores, estabilizantes y dispersantes. Las composiciones pueden encontrarse en forma lista para usar o en polvo para su reconstitución en el momento de su administración con un vehículo adecuado tal como agua estéril.

45 La dosis a administrar depende en gran parte del compuesto particular utilizado, de la composición particular formulada, de la vía de administración, de la naturaleza y estado del paciente y del sitio y organismos particulares que están siendo tratados. La selección de la dosis preferida concreta y de la vía de aplicación se deja, por lo tanto, a discreción del médico. No obstante, en general los compuestos pueden ser administrados por vía parenteral u oral a los mamíferos a dosis comprendidas aproximadamente entre 5 y 200 mg/kg/día. En general la administración se realiza en dosis fraccionadas, por ejemplo de 3 a 4 veces al día.

50 Para ilustrar la potente actividad antibacteriana de amplia espectro de los carbapenems de esta invención, tanto in vitro como in vivo, se incluyen datos biológicos relativos a los compuestos de carbapenem actualmente preferidos de esta invención.

55 *Actividad in vitro*

60 Se halló que unas muestras de los compuestos de carbapenem de los Ejemplos 1 y 2 después de disolverlos en agua y diluirlos en caldo nutritivo, presentaban las siguientes Concentraciones Mínimas Inhibitorias (CMI) en mcg/ml frente a los microorganismos indicados, según se determinó por incubación durante una noche a 37°C por dilución en tubo. Como compuesto comparativo se incluye la N -

formimidoiltienamicina.

Actividad antibacteriana in vitro de derivados de carbapenam de los Ejemplos 1 y 2

Organismo	Compuesto del Ej. 1	CMI (mcg/ml)		
		Compuesto del Ej. 2	N - Formimidoiltienamicina	
S.pneumoniae	A9585	0,03	0,016	0,002
S.pyogenes	A9604	0,03	0,016	0,002
S.faecalis	A20688	2	1	0,25
S.aureus	A9537	0,5	0,016	0,004
S.aureus + 50% de suero	A9537S	0,13	-	0,016
S.aureus (resistente a la penicilina)	A3606	0,5	0,03	0,008
S.aureus (resistente a la meticilina)	A20699	32	63	32
E.coli	A15119	0,06	0,06	0,016
E.coli	A20341 - 1	0,13	0,13	0,03
K.pneumoniae	A9664	0,13	0,06	0,03
K.pneumoniae	A20468	0,06	0,25	0,06
E.cloacae	A9659	0,5	0,13	0,13
E.cloacae	A9656	0,25	0,13	0,03
P.mirabilis	A9900	0,13	0,13	0,03
P.vulgaris	A21559	0,5	0,03	0,03
M.moranii	A15153	0,25	0,13	0,06
P.rettgeri	A22424	0,5	1	0,13
S.marcescens	A20019	0,25	0,13	0,03
P.aeruginosa	A9843a	0,5	0,5	1
P.aeruginosa	A21213	0,5	0,13	0,06
P.aeruginosa	A21628	-	4	4

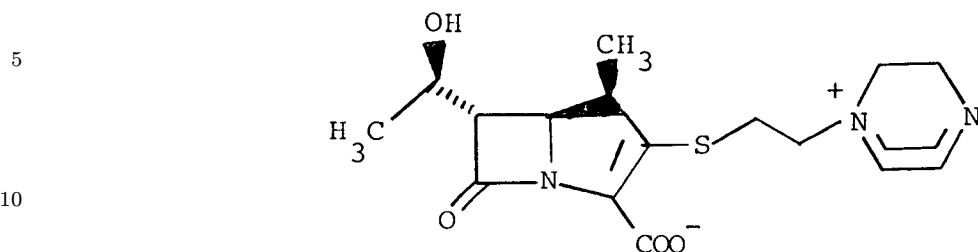
Actividad in vivo

La eficacia terapéutica *in vivo* de los compuestos de los Ejemplos 1 y 2 y de la N - formimidoiltienamicina después de administración intramuscular a ratones infectados experimentalmente con *P.aeruginosa* A9843a se encuentra en la siguiente Tabla. Está indicada la DP₅₀ (dosis en mg/kg requerida para proteger al 50% de los ratones infectados). Los animales se trataron 0 y 2 horas después de la infección.

Efecto protector en el tratamiento intramuscular de ratones infectados

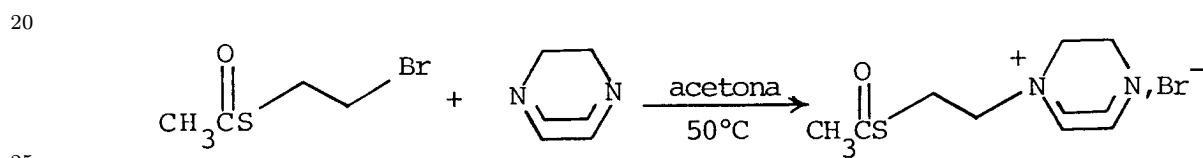
Organismo	Ataque (número de organismos)	Compuesto del Ej. 1	Compuesto del Ej. 2	N - Formimidoiltienamicina
P.aeruginosa A9843a	6 x 10 ⁴	1,6	-	-
	2 x 10 ⁴	-	2,0	0,0

Ejemplo 1



15 *(5R,6S) - 3 - [2 - (1,4 - diazabicyclo[2.2.2]octanio - 1 - il)etil]tioacetato de 6 - (1R - hidroxietil) - 4R - metil - 7 - oxo - 1 - azabicyclo[3.2.0]hept - 2 - en - 2 - carboxilato*

Bromuro de 1 - (2 - acetiltioetil) - 1,4 - diazabicyclo[2.2.2]octanio



30 Se agita a 50°C en atmósfera de nitrógeno, durante 65 horas, una mezcla de 4,0 g (21,8 mmol) de acetato de 2 - bromoetil y 2,85 g (25,4 mmol) de 1,4 - diazabicyclo [2.2.2]octano en 8 ml de acetona seca. Después de enfriar a 23°C, se decanta la fase líquida y la goma se tritura tres veces con 10 ml de éter cada vez. Al dejar en reposo, cristaliza la goma lentamente para dar, después de secar bajo alto vacío, 5,8 g (90%) de cristales blancos, p.f. 145 - 155°C. Por trituración con acetona se obtiene una muestra analítica, p.f. 154 - 160°C.

35 IR (KBr) ν_{max} : 1688 (C=O del tioacetato) cm^{-1} .

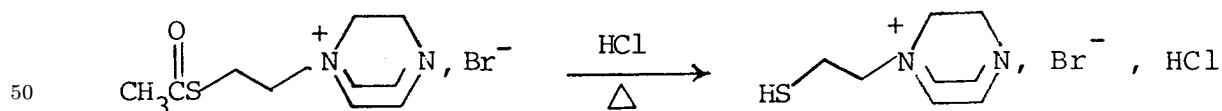
^1H RMN (D_2O) δ : 2,45 (s, CH_3), 2,7 - 3,8 (m, 8 - CH_2).

Análisis para $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OSBr}$:

40

Calculado: C 40,68, H 6,49, N 9,49, S 10,86
Encontrado: C 40,30, H 6,56, N 9,52, S 10,66

45 *Hidrocloruro de bromuro de 1 - (2 - mercaptoetil) - 1,4 - diazabicyclo [2.2.2]octanio*



55 Se agita a 80°C a atmósfera de nitrógeno durante 1 hora una solución de 5,6 g (18,9 mmol) de bromuro de 1 - (2 - acetiltioetil) - 1,4 - diazabicyclo[2.2.2]octanio en 21 ml de ácido clorhídrico 6N, se enfría a 23°C y se concentra a sequedad. Después de secar a alto vacío durante la noche, el sólido blanco se mantiene sobre pentóxido de fósforo (56°C) bajo alto vacío hasta peso constante, 5,2 g, 95%.

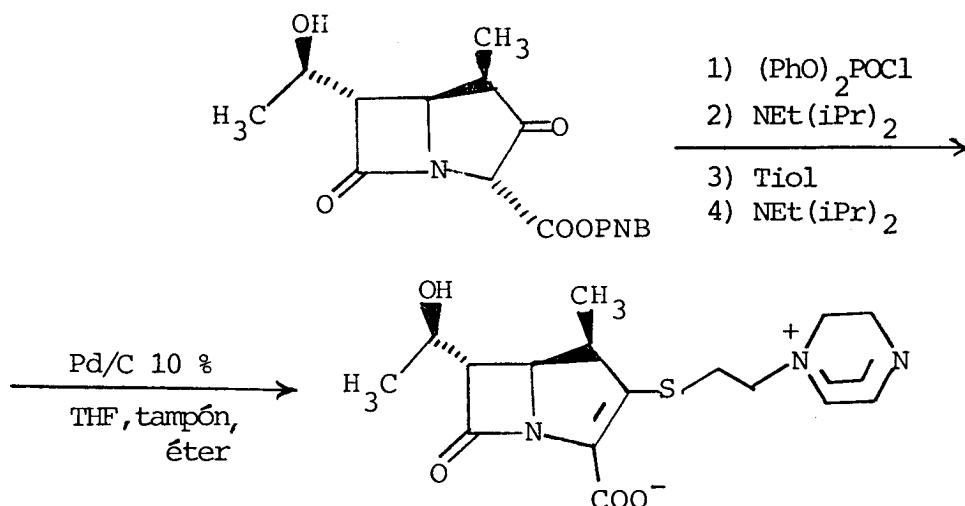
60 IR (KBr) ν_{max} : 2700 - 2000 ($\text{N}^+ - \text{H}$) cm^{-1} .

^1H RMN (DMSO, d_6) δ : 2,7 - 3,3 (m, SCH_2), 3,3 - 4,5 (m, $7\text{N}^+ - \text{CH}_2$), 6,5 - 8,0 ($\text{N}^+ - \text{H}$).

Análisis para $C_8H_{18}N_2SBrCl \cdot 0,75H_2O$:

Calculado: C 31,69, H 6,48, N 9,24, S 10,58,
Br 26,36
Encontrado: C 31,35, H 6,23, N 9,18, S 10,37,
Br 26,51.

(5*R*,6*S*) - 3 - [2 - (1,4 - diazabicyclo[2.2.2]octanio - 1 - il)etil] - 6 - (1*R* - hidroxietil) - 4*R* - metil - 7 - oxo - 1 - azabicyclo[3.2.0]hept - 2 - en - 2 - carboxilato



A una solución enfriada a 5°C de 1,0 g (2,76 mmol) de (5*R*,6*S*) - 3,7 - dioxo - 6 - (1*R* - hidroxietil) - 4*R* - metil - 1 azabicyclo[3.2.0]hetpan - 2*R* - carboxilato de paranitrobencilo en 4 ml de acetonitrilo seco, mantenida en atmósfera de nitrógeno, se añaden gota a gota 0,60 ml (2,88 mmol) de clorofosfato de difenilo, 0,50 ml (2,88 mmol) de diisopropiltilamina y 3 mg de 4 - dimetilaminopiridina. La mezcla se agita a 5°C durante 0,75 horas y se trata con una solución de 0,956 g (3,3 mmol) de hidrocloreto de bromuro de 1 - (2 - mercaptoetil) - 1,4 - diazabicyclo[2.2.2]octanio en 4 ml de agua y 1,06 ml (6,1 mmol) de diisopropiltilamina. La mezcla se agita a 5°C durante 2 horas, se concentra a unos 4 ml y se vierte en una columna de fase inversa (2,7 x 11 cm). Se utiliza como disolvente eluyente una mezcla de acetonitrilo al 10 - 35% en agua. Por liofilización de las fracciones apropiadas se obtiene el paranitrobencilo - carbapenem como mezcla de las sales de cloruro y difenilfosfato, 1,29 g.

IR (KBr) ν_{max} : 3700 - 3100 (OH), 1768 (C=O de β - lactama), 1705 (C=O del éster), 1592, 1520 (NO_2), 1345 (NO_2) cm^{-1} .

1H RMN (DMSO, d_6) δ : 1,19 ("d", $J = 6,4$ Hz, $\underline{CH_3}CHOH$, CH_3 en C - 4), 5,40 (centro de ABq, $J_{ab} = 13,9$ Hz, CH_2 del éster PNB), 7,73 (d, $J = 8,6$ Hz, Ho de PNB), 8,25 (d, $J = 8,6$ Hz, Hm de PNB).

Se solubilizan 0,95 g del paranitrobencilcarbapenem en 47 ml de tetrahidrofuran húmedo y a la solución resultante se agregan 20 ml de una solución tampón de dihidrogenofosfato potásico - hidróxido sódico 0,2 M, 47 ml de éster y 0,95 g de paladio al 10% sobre carbón. La mezcla resultante se hidrogena bajo una presión de 0,28 MPa durante 1 hora a 23°C y se filtra a través de un papel de filtro de fibra de vidrio. Se separan las dos fases; la fase orgánica se extrae dos veces con 10 ml cada vez de agua y la fase acuosa se lava dos veces con 20 ml de éter cada vez, se evapora a alta vacío y ses vierte en una columna de fase inversa (2,7 x 16 cm). Eluyendo con agua se obtiene, después de liofilizar las fracciones apropiadas, el producto crudo. Purificando en fase inversa se obtiene 0,34 g (24%) del compuesto del título (rendimiento calculado para las dos etapas).

IR (KBr) ν_{max} : 3700 - 3100 (OH), 1750 (C=O de β - lactama), 1595 (carboxilato) cm^{-1} .

1H RMN (D_2O) δ : 1,27 (d, $J = 6,7$ Hz, CH_3 en C - 4), 1,34 (d, $J = 6,0$ Hz, $\underline{CH_3}CHOH$), 4,2 - 4,6 (m, $SCH_2CH_2N^+$).

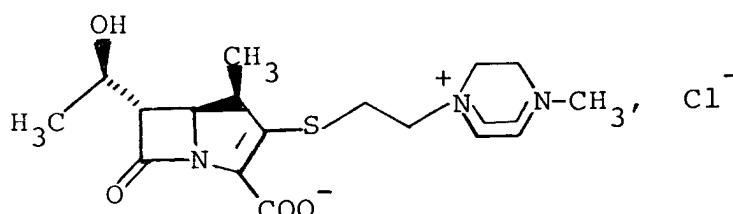
UV (H₂O) λ_{max} : (ϵ 9561).

$[\alpha]_D^{23} +92,4^\circ$ (c = 0,36, agua).

5 $\tau_{1/2} = 16,4$ h medido a 36,8°C en tampón a pH 7,4 para una concentración de 10⁻⁴ M.

Ejemplo 2

10



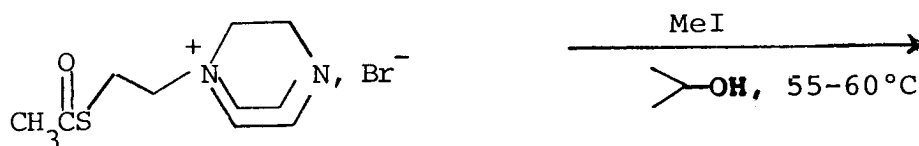
15

20 (5*R*,6*S*) - 6 - (1*R* - hidroxietil) - 4*R* - metil - 3 - [2 - (4 - metil - 1,4 - diazabicyclo [2.2.2]octanio - 1 - il)etiltio] - 7 - oxo - 1 - azabicyclo

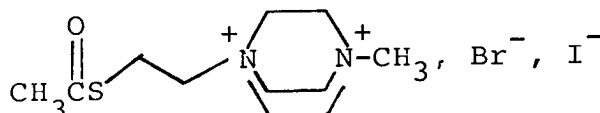
[3.2.0]hept - 2 - en - 2 - carboxilato, sal de cloruro Yoduro y bromuro de 1 - (2 - acetiltioetil) - 4 - metil - 1,4 - diazabicyclo [2.2.2]octanio

25

30



35



40

45 Una suspensión de 8,5 g (28,8 mmol) de 1 - (2 - acetiltioetil) - 1,4 - diazabicyclo[2.2.2]octanio en 60 ml de alcohol isopropílico se trata con 2,15 ml (34,5 mmol) de yoduro de metilo y se agita a 55 - 60°C durante 30 horas. Después de enfriar a 23°C, se evapora el disolvente quedando un sólido que se tritura con hexano y se filtra, 12,2 g (97%). Por recristalización en etanol acuoso se obtiene una muestra analítica, p.f. 235°C (desc.).

50 Análisis para C₁₁H₂₂N₂OSBrI.1,25 H₂O:

Calculado:	C 28,74,	H 5,37	N, 6,09,	S 6,97
Encontrado:	C 28,42,	H 5,15	N, 6,09,	S 7,03

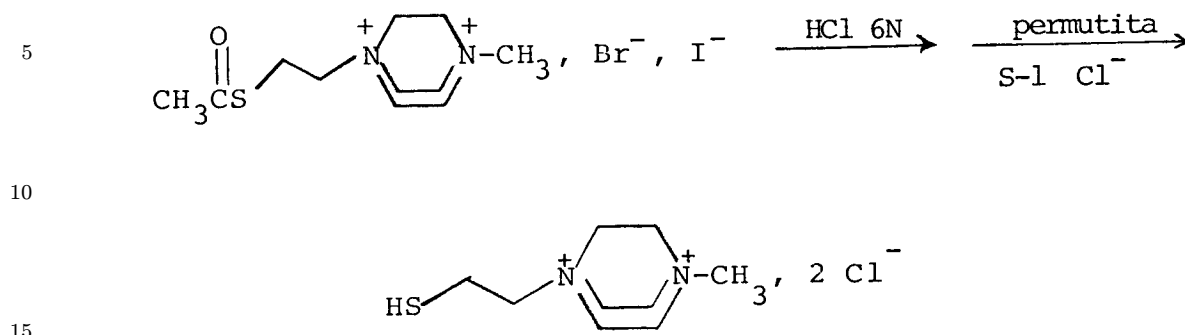
55

IR (KBr) ν_{max} : 1695 (C=O) cm⁻¹.

¹H RMN (D₂O) δ : 2,51 (s, CH₃COS), 3,50 (s, N⁺ - CH₃), 3,7 - 4,1 (m, CH₃COSCH₂CH₂N⁺), 4,19 (s, N⁺ - (CH₂CH₂)₃N⁺).

60

Dicloruro de 1 - (2 - mercaptoetil) - 4 - metil - 1,4 - diazabicyclo - [2.2.2]octanio



Se agita a 63°C a atmósfera de nitrógeno durante 2,5 horas, una solución de 7,0 g (16,0 mmol) de bromuro y yoduro de 1 - (2 - acetiltioetil) - 4 - metil - 1,4 - diazabicyclo [2.2.2]octanio en 60 ml de ácido clorhídrico 6 N y después se concentra a presión reducida. Las trazas de ácido clorhídrico se separan por co - destilación con agua. El jarabe resultante se pasa por una columna de permutita S - 1 Cl⁻ (3 x 36 ml) a una velocidad de 2,0 ml/min. La solución acuosa se liofiliza dando un sólido blanco que se seca sobre pentóxido de fosfato a alto vacío durante 16 horas, 3,45 g, (83,2%).

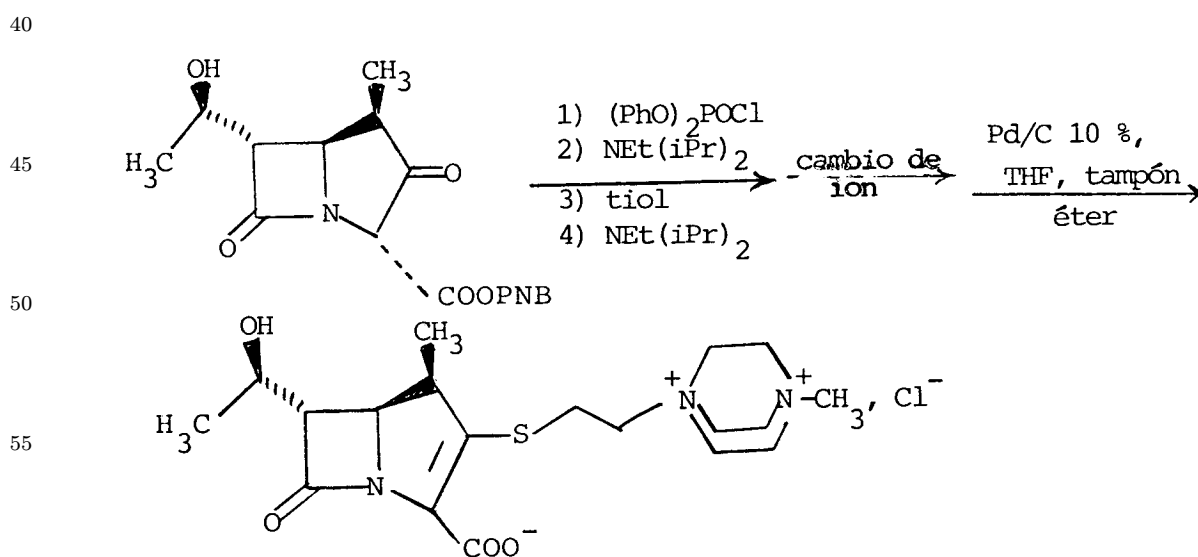
IR (KBr) ν_{max} : 2480 (SH) cm⁻¹.

¹H RMN (D₂O) δ : 2,8 - 3,3 (m, HSCH₂), 3,46 (s, N⁺ - CH₃), 3,6 - 4,0 (m, SCH₂CH₂ - N⁺), 4,13 (s, N⁺ - (CH₂CH₂)₃ - N⁺).

Análisis para C₉H₂₀N₂SCl₂·1,25 H₂O:

Calculado:	C 38,37, H 8,05, N 9,94, S 11,38,
	Cl 25,17
Encontrado:	C 38,27, H 7,97, N 9,97, S 11,42,
	Cl 25,94.

(5R,6S) - 6 - (1R - hidroxietil) - 4R - metil - 3 - [2 - (4 - metil - 1,4 - diazabicyclo [2.2.2]octanio - 1 - il)etil]tio] - 7 - oxo - 1 - azabicyclo [3.2.0]hept - 2 - en - 2 - carboxilato, sal de cloruro



A una solución enfriada a 5°C de 1,0 g (2,76 mmol) de (5R,6S) - 3,7 - dioxo - 6 - (1R - hidroxietil) - 4R - metil - 1 - azabicyclo[3.2.0]heptan - 2R - carboxilato de paranitrobencilo en 4 ml de acetonitrilo

seco, mantenida en atmósfera de nitrógeno, se añaden gota a gota 0,60 ml (2,88 mmol) de clorofosfato de difenilo, 0,50 ml (2,88 mmol) de diisopropiletilamina y 3 mg de 4 - dimetilaminopiridina. La mezcla se agita a 5°C durante 0,75 horas antes de tratarla con una solución de 0,86 g (3,3 mmol) de dicloruro de 1 - (2 - mercaptoetil) - 4 - metil - 1,4 - diazabicyclo[2.2.2]octanio en 3 ml de agua y 0,58 ml (3,3 mmol) de diisopropiletilamina. Al cabo de 2 horas de agitación a 5°C, la mezcla se concentra, se trata con algo de permutita S - 1 Cl⁻ y se vierte en una columna de fase inversa (2,7 x 11 cm). Se utiliza como disolvente eluyente una mezcla de acetonitrilo al 35 - 45% en agua y las fracciones que contienen el carbapenem se pasan por una columna (1,2 x 50 cm) de permutita S - 1 Cl⁻. Las fracciones apropiadas se liofilizan para dar 0,27 g de producto.

IR (KBr) ν_{max} : 3700 - 3100 (OH), 1765 (C=O de β - lactama), 1600 (C=O del éster), 1605, 1520 (NO₂), 1345 (NO₂) cm⁻¹.

¹H RMN (D₂O) δ : 1,32 (d, J = 7,6 Hz, CH₃ en C - 4), 1,35 (d, J = 6,2 Hz, CH₃CHOH), 5,44 (centro de ABq, J_{ab} = 14 Hz, CH₂ de PNB), 7,67 (d, J = 8,6 Hz, Ho de PNB), 8,26 (d, J = 8,6 Hz, Hm de PNB).

Una parte del compuesto obtenido previamente se disuelve en 6,2 ml de tampón de dihidrogenofosfato potásico - hidrógeno sódico 0,2 M y a la solución resultante se añaden 16 ml de éter, 8 ml de tetrahydrofuran y 0,25 g de paladio al 10% sobre carbón. La mezcla resultante se hidrogena bajo una preesión de 0,31 MPa durante 1 hora a 23°C y se filtra. Se separan las dos fases; la fase orgánica se extrae dos veces con 5 ml de agua fría y la fase acuosa se lava dos veces con 13 ml de éter cada vez, se evapora a alta vacío y se vierte en una columna de fase inversa (3 x 10 cm). Eluyendo con agua se obtienen, después de liofilizar las fracciones apropiadas, 0,097 g de un sólido amarillo, 9% (para las dos etapas).

IR (KBr) ν_{max} : 3700 - 3100 (OH), 1750 (C=O de β - lactama), 1592 (carboxilato) cm⁻¹.

¹R RMN (D₂O) δ : 1,25 ("d", J = 6,6 Hz, CH₃ en C - 4), 1,34 ("d", J = 6,1 Hz, CH₃CHOH), 3,44 (s, N⁺CH₃).

UV (H₂O) λ_{max} : 296 (ϵ 7792).

$[\alpha]_D^{23^\circ C} +53,6^\circ$ (c = 0,35, H₂O).

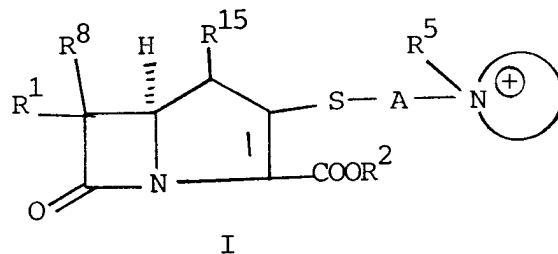
$\tau_{1/2} = 17,2$ h medido a 36,8°C en tampón a pH 7,4 para una concentración de 10⁻⁴ M.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula

5

10



15

donde

20 R^8 es hidrógeno y R^1 está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno; alquilo sustituido y no sustituido de 1 a 10 átomos de carbono, donde el sustituyente está seleccionado entre el grupo formado por

- OR^3

25

- $O \begin{array}{c} \parallel \\ C \\ \parallel \\ R^R \end{array}$

- OSO_3R^3

30

- OSO_2R^3

donde R^3 está seleccionado entre hidrógeno y alquilo de 1 a 10 átomos de carbono

o donde

35

R^1 y R^8 unidos entre sí representan alquilideno C_{2-10} o alquilideno C_{2-10} sustituido con hidroxilo;

R^{15} está seleccionado entre el grupo formado por alquilo de 1 a 10 átomos de carbono;

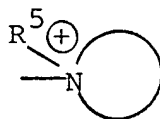
40

A es ciclopentileno, ciclohexileno o alquilenos C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-4} ;

45

R^2 es hidrógeno, una carga aniónica o un grupo convencional protector del carboxilo fácilmente eliminable, con la condición de que cuando R^2 es hidrógeno o un grupo protector, hay también presente un contraion y

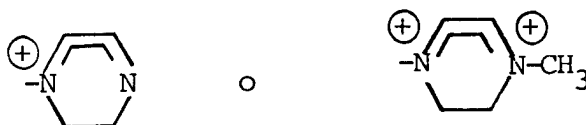
50



representa

55

60

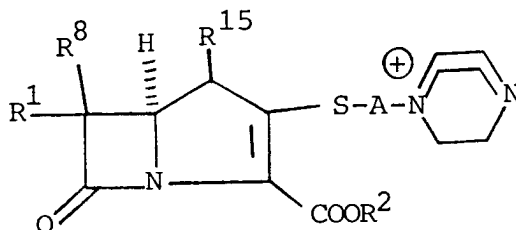


o sus sales farmacéuticamente aceptables. (*Reserva del art. 167.2 CPE*).

2. Los compuestos de la reivindicación 1, de fórmula

5

10



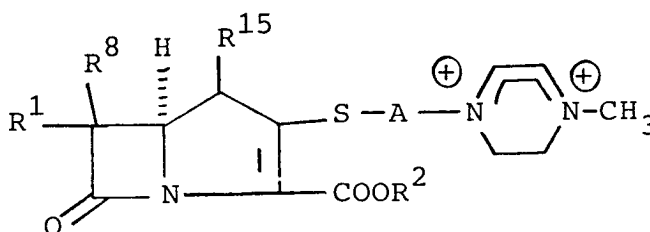
15

donde R^1 , R^8 , R^2 , R^{15} y A son los definidos en la reivindicación 1. (*Reserva del art. 167.2 CPE*).

3. Los compuestos de la reivindicación 1, de fórmula

20

25

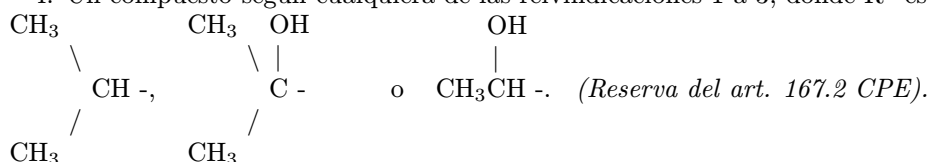


30

donde R^1 , R^8 , R^2 , R^{15} y A son los definidos en la reivindicación 1. (*Reserva del art. 167.2 CPE*).

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R^1 es hidrógeno, CH_3CH_2- ,

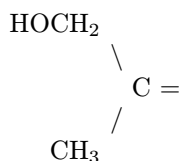
35



40

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R^1 y R^8 unidos entre sí representan

45

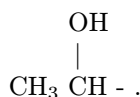


50

(*Reserva del art. 167.2 CPE*).

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde R^1 es

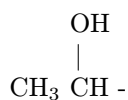
55



60

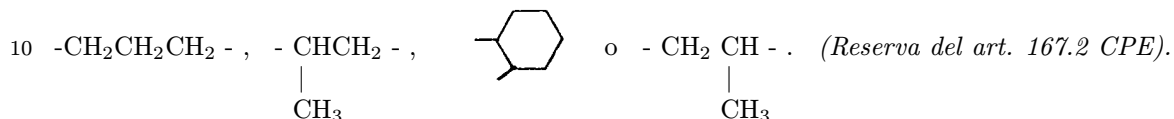
(*Reserva del art. 167.2 CPE*).

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R^1 es



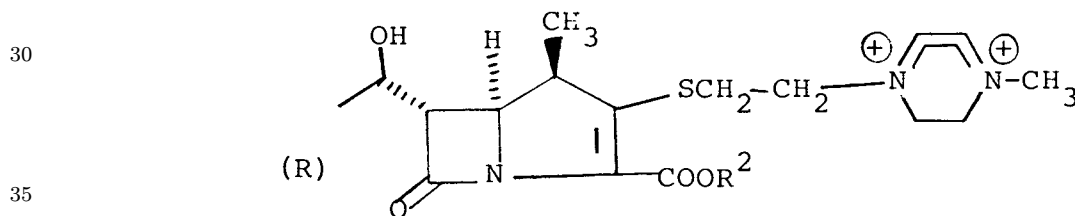
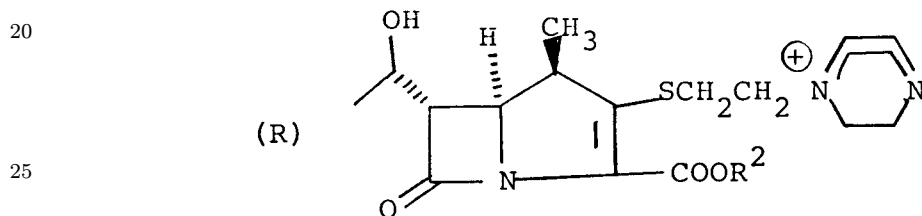
5 y la configuración absoluta es 5R,6S,8R. (Reserva del art. 167.2 CPE).

8. Un compuesto según cualquiera de las precedentes reivindicaciones, donde A es -CH₂CH₂- ,



15 9. Un compuesto según cualquiera de las precedentes reivindicaciones, donde R¹⁵ es β - metilo. (Reserva del art. 167.2 CPE).

10. Un compuesto de las siguientes fórmulas:



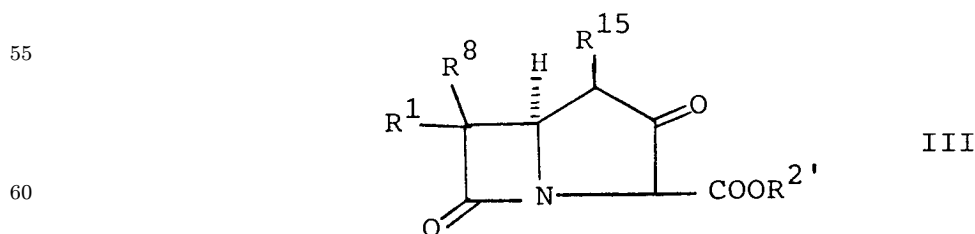
40 donde R² es hidrógeno, una carga aniónica o un grupo convencional protector del carboxilo fácilmente eliminable, con la condición de que cuando R² es hidrógeno o un grupo protector, también hay presente un contraion; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. (Reserva del art. 167.2 CPE).

11. El compuesto de la reivindicación 10, donde R² es p - nitrobenzilo o alilo. (Reserva del art. 167.2 CPE).

45 12. El compuesto de la reivindicación 10, donde R² es una carga aniónica. (Reserva del art. 167.2 CPE).

13. Procedimiento para la preparación de los compuestos de la reivindicación 1, constituido por las siguientes etapas:

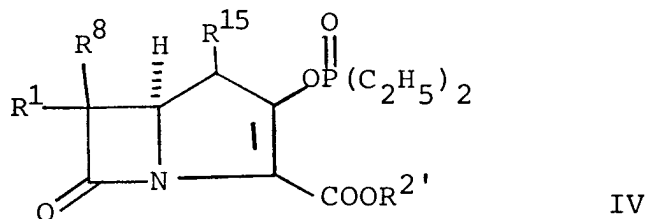
50 (1) hacer reaccionar un intermedio de fórmula



donde R^1 , R^{15} y R^8 son los definidos en la reivindicación 1 y $R^{2'}$ es un grupo convencional protector del carboxilo fácilmente eliminable, en un disolvente orgánico inerte, con clorofosfato de difenilo en presencia de una sal, para dar un intermedio de fórmula

5

10



15 donde R^1 , R^{18} , R^{15} y $R^{2'}$ son los definidos antes;

(2) hacer reaccionar el intermedio IV en un disolvente orgánico inerte y en presencia de una base con un reactivo de mercaptano de fórmula

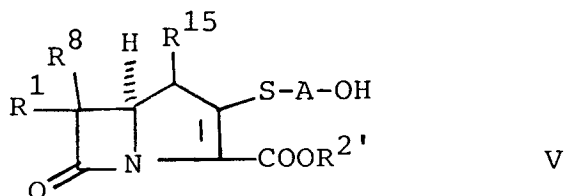
20



donde A es el definido en la reivindicación 1, para dar un intermedio de fórmula

25

30



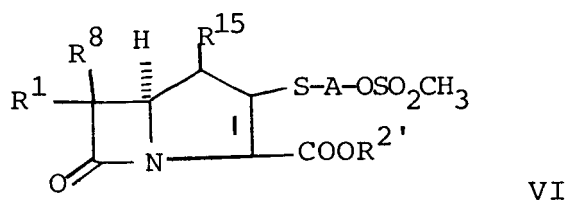
35 donde R^1 , R^8 , R^{15} , A y $R^{2'}$ son los definidos antes;

35

(3) hacer reaccionar un intermedio V en un disolvente orgánico inerte y en presencia de una base con cloruro de metanosulfonilo o con un equivalente acilante funcional del mismo para formar un intermedio de fórmula

40

45



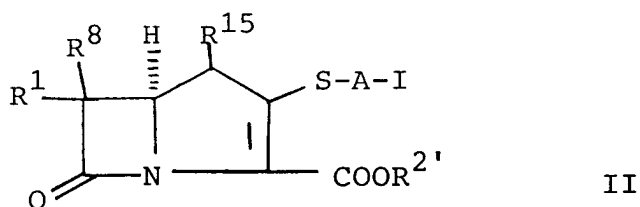
50 donde R^1 , R^8 , R^{15} , A y $R^{2'}$ son los definidos antes;

50

(4) hacer reaccionar el intermedio VI en un disolvente orgánico inerte con una fuente de iones yoduro para desplazar al grupo metanosulfonilo con un grupo yodo y formar un intermedio de fórmula

55

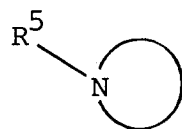
60



donde R^1 , R^8 , R^{15} , A y $R^{2'}$ son los definidos antes y

(5) someter el intermedio II a desplazamiento nucleófilo en un disolvente orgánico inerte y en presencia de iones plata con una amina de fórmula

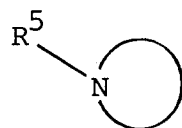
5



10

donde

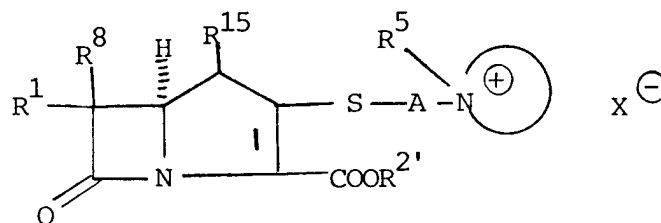
15



20

es el definido en la reivindicación 1, para formar un compuesto de fórmula

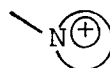
25



30

35 donde X^\ominus es un contraion y R^1 , R^8 , R^{15} , A, R^5 ,

40

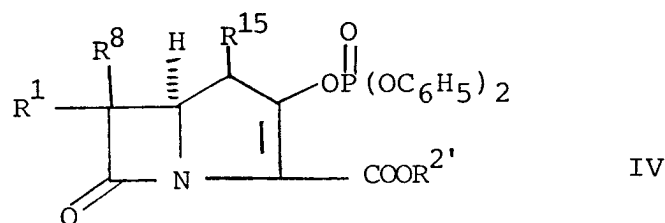


y $R^{2'}$ son los definidos antes;

45 y, si se desea, eliminar el grupo protector del carboxilo $R^{2'}$ para dar el correspondiente compuesto desbloqueado de fórmula I y, si se desea, convertir el compuesto obtenido en una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

14. Un procedimiento para la preparación de los compuestos de la reivindicación 1, que consiste en hacer reaccionar un intermedio de fórmula

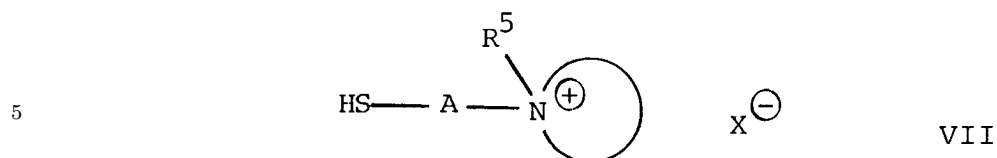
50

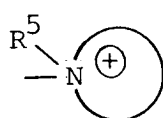


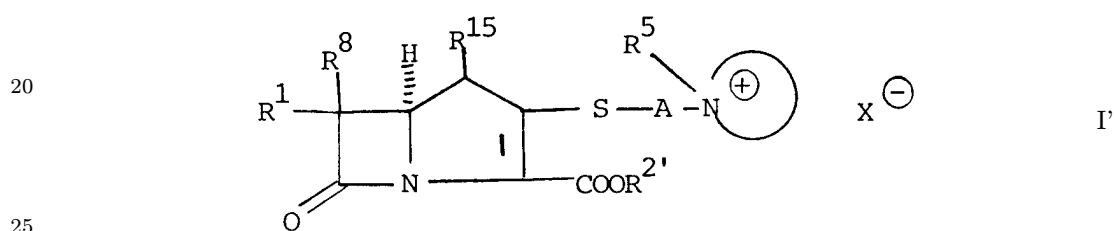
55

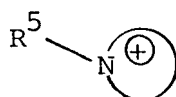
60

donde R^1 , R^{15} y R^8 son los definidos antes y $R^{2'}$ es un grupo convencional protector del carboxilo fácilmente eliminable, con un compuesto de tiol de fórmula



10 donde A y  son los definidos en la reivindicación 1 y X⁻ es un contraanión, en un
15 disolvente inerte y en presencia de una base, para producir el producto carbapenem de fórmula



30 donde R¹, R⁸, R^{2'}, R¹⁵, A,  y X[⊖] son los definidos antes y, si se desea, separar el

35 grupo R^{2'} protector del carboxilo para dar el correspondiente compuesto desbloqueado de fórmula I y, si se desea, convertir el compuesto obtenido en una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15. Una composición farmacéutica que comprende como mínimo un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, opcionalmente en unión de vehículos y auxiliares comunes. (*Reserva del art. 167.2 CPE*).

40

Las reivindicaciones con la mención del art. 167.2 del Convenio Europeo de Patentes no producirán efectos en España en la medida en que confieran protección a productos químicos o farmacéuticos, conforme a la disposición transitoria del RD 2424/1986, de 10 de Octubre relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea (CPE).

45

50

55

60