

00 91283

DE
DE
/

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00091283 00000000

Folios: 35

Fecha (AMB): 2000-11-29 15:10:47

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

71) Nombre y Apellidos o Razón Social

KYOTO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

JAPON

Departamento o Estado

Ciudad

Kyoto 604-8444

Dirección

38, Nishinokyo Tsukinowa-cho, Nakakyo-ku, Kyoto-shi,

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

Dirección

CARRERA 9 No. 93-09, BOGOTA - COLOMBIA

DATOS DEL INVENTOR

72) Nombre del Inventor (es)

HIROSHI MATSUI

Dirección y Domicilio

14-4, Mimatsu 3-chome, Nara-shi, Nara 631-0074 - JAPAN

Identificación

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

" COMPUESTO DE CARBAPENEM, USO DEL MISMO

Y COMPUESTOS INTERMEDIOS PARA EL MISMO "

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI

☒

NO

☐

(33) País

JP

(32) Fecha

3/12/99

(31) No. Solicitud

345535/1999

SE REIVINDICA EXPRESAMENTE LA PRIORIDAD DERIVADA DE ESTA SOLICITUD, DE CONFORMIDAD CON EL ART. 4° DEL CONVENIO DE PARÍS, VIGENTE EN LA LEY 178 DEL 28 DE DICIEMBRE DE 1994.

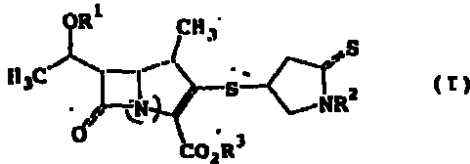
(51) CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/40 // 31/095

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

2

La presente invención provee un compuesto de carbapenem de la fórmula (I)



en donde R1 es un grupo acilo de un α -aminoácido en donde el amino está opcionalmente sustituido por alquilo inferior, R2 es un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior, R3 es un fenilo opcionalmente sustituido, y una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. El compuesto (I) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo son superiores en absorción desde el tracto digestivo por administración oral, y la forma activa de los mismos producida en un cuerpo muestra una actividad antibacteriana suficiente contra un amplio rango de especies de bacterias. Por lo tanto, estos compuestos son extremadamente útiles como agentes para la profilaxis y tratamiento de enfermedades infecciosas (particularmente enfermedades infecciosas bacterianas).

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica

☐

Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C.

☐

Recibo de la tasa respectiva

\$ 608.000.00

☒

Si reivindica prioridad, el certificado respectivo (copia legalizada)

☐

Traducción oficial

☐

Capítulo descriptivo

☒

Dibujos, planos necesarios

☐

Capítulo reivindicatorio

☒

Tarjeta archivo propietarios según formato

☒

Tarjeta archivo temático según formato

☒

Extracto para resumen o para publicación según formato

☒

Arte final 12 x 12 cms

☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

Narciso Camilleri
FIRMA DEL APODERADO

29 NOV. 2006

CC.39 779.654 Usaquen

T.P.A No. 70819 del Consejo
Superior de la Judicatura

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00091283 00000000 Folios: 55
Fecha (AMD): 2000-11-29 15:10:47
Tramite : 042 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 69,984
FECHA : NOVIEMBRE 10 DE 2000

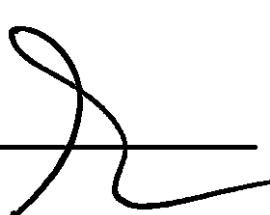
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
TERESA ESPINOSA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	1717362	6,517,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

MEMORIA DESCRIPTIVA
DE LA
PATENTE DE INVENCION

SOBRE

**" COMPUESTO DE CARBAPENEM, USO DEL
MISMO Y COMPUESTOS INTERMEDIOS PARA EL
MISMO "**

PRIORIDAD JAPONESA No. 345535/1999 DE: 3/Dic./ 1999

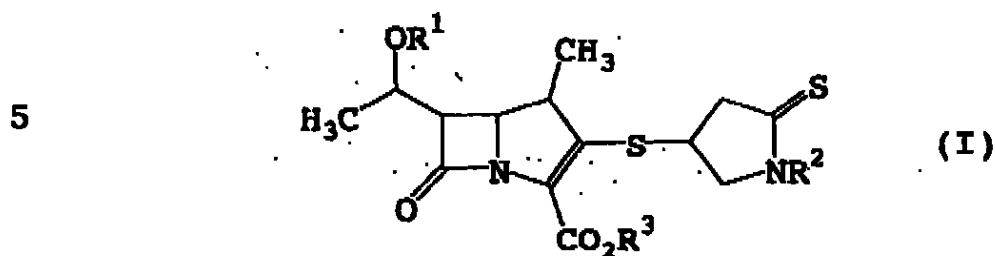
**SOLICITADA POR : KYOTO PHARMACEUTICAL
INDUSTRIES, LTD.**

**DOMICILIO : 38, Nishinokyo Tsukinowa-cho, Nakakyo-
ku, kyoto-shi, Kyoto 604-8444 - JAPON**

**APODERADA: DRA.: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
BOGOTA - COLOMBIA**

RESUMEN

La presente invención provee un compuesto de carbapenem de la fórmula (I)



en donde R¹ es un grupo acilo de un α -aminoácido en donde el amino está
 opcionalmente sustituido por alquilo inferior, R² es un átomo de hidrógeno o un
 10 alquilo inferior, R³ es un fenilo opcionalmente sustituido, y una sal del mismo
 farmacéuticamente aceptable. El compuesto (I) y una sal farmacéuticamente
 aceptable del mismo son superiores en absorción desde el tracto digestivo por
 administración oral, y la forma activa de los mismos producida en un cuerpo
 muestra una actividad antibacteriana suficiente contra un amplio rango de
 15 especies de bacterias. Por lo tanto, estos compuestos son extremadamente
 útiles como agentes para la profilaxis y tratamiento de enfermedades
 infecciosas (particularmente enfermedades infecciosas bacterianas).

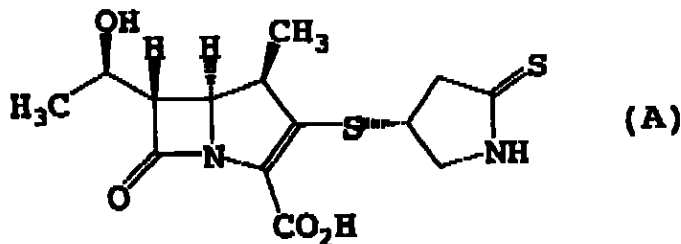
**COMPUESTO DE CARBAPENEM, USO DEL MISMO Y COMPUESTOS
INTERMEDIOS PARA EL MISMO**

Campo Técnico

La presente invención se relaciona con un nuevo compuesto de carbapenem y
5 una sal del mismo farmacéuticamente aceptable los cuales son útiles como
agentes para la profilaxis y tratamiento de enfermedades infecciosas
bacterianas y similares. Más particularmente, la presente invención se
relaciona con un nuevo compuesto de carbapenem y una sal del mismo
farmacéuticamente aceptable, los cuales permiten suficiente absorción oral, y
10 cuyo compuesto activo generado en un cuerpo tiene una potente actividad
antibacteriana, un agente antibacteriano oral que contiene este compuesto
como ingrediente educativo, y compuestos intermedios para la producción del
compuesto de carbapenem y de una sal del mismo.

Técnica Anterior

15 Se ha encontrado que muchos compuestos que tiene el esqueleto del
carbapenem son efectivos como agentes para tratar enfermedades infecciosas,
de entre los cuales algunos compuestos de carbapenem que tienen actividad
bacteriana superior han sido dispuestos para el uso práctico o están bajo
desarrollo para su aplicación práctica.
20 Por ejemplo, la JP-A-279588 describe un compuesto de carbapenem de
fórmula (A)



25

Este compuesto de carbapenem muestra una actividad antibacteriana más fuerte que compuestos de carbapenem convencionales y superior estabilidad frente a la deshidropeptidasa I.

Por otro lado, este compuesto de carbapenem muestra pobre absorción desde el tracto digestivo y se administra actualmente como una inyección en usos clínicos. Un agente oral es administrado fácil y convenientemente y es extremadamente útil clínicamente. Por lo tanto, hay una fuerte demanda por el desarrollo de un compuesto de carbapenem para administración oral, que tenga una potente actividad antibacteriana y un amplio espectro antibacteriano, y que muestre absorción superior desde el tracto digestivo.

Es por lo tanto un objetivo de la presente invención proveer un compuesto de carbapenem que tienen una actividad antibacteriana superior y que muestra superior absorción desde el tracto digestivo. Otro objetivo de la presente invención es proveer el uso del compuesto. Aún otro objetivo de la presente invención es proveer un compuesto intermedio apropiado para la producción del compuesto.

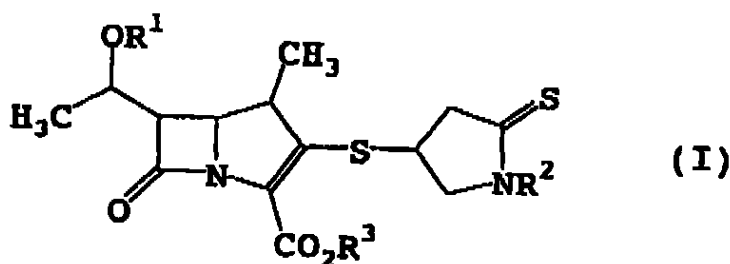
Descripción de la Invención

El presente inventor ha llevado a cabo intensos estudios en un intento de alcanzar los antes mencionados objetivos y ha encontrado que un nuevo compuesto de carbapenem de la siguiente fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, muestran superior absorción desde el tracto digestivo. Además, se ha encontrado que este compuesto se convierte en una forma activa que tiene una potente actividad antibacteriana debido a la hidrólisis de un grupo éster durante el proceso de absorción, y se distribuye en el cuerpo, lográndose mediante ello un agente antibacteriano oral extremadamente útil. También ha encontrado un compuesto intermedio útil

para la producción del compuesto, lo que redunda en el logro total de la presente invención.

De acuerdo a ello, la presente invención provee un compuesto de carbapenem de la fórmula (I)

5



10 en donde

R¹ es un grupo acilo de un α -aminoácido en donde el amino está opcionalmente sustituido por alquilo inferior,

R² es un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior,

R³ es un fenilo opcionalmente sustituido,

15 y una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Preferiblemente, en el compuesto de la fórmula (I) y una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, R¹ es un grupo acilo de un aminoácido neutro, un grupo acilo de un aminoácido básico o un grupo acilo de un péptido.

Más preferiblemente, el compuesto de la fórmula (I) y una sal del mismo
20 farmacéuticamente aceptable son seleccionados del grupo consistente de

Fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-alaniloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

5-indanil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-alaniloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

25 3,4-metilendioxifenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-alaniloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

- Fenil éster de ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-valiloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,
- 5-indanil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-valiloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,
- 5 3,4-metilendioxifenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-valiloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,
- Fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-leuciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,
- 5-indanil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-leuciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,
- 10 3,4-metilendioxifenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-leuciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,
- fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-isoleuciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,
- 15 5-indanil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-isoleuciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,
- 3,4-metilendioxifenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-isoleuciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,
- fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-L-gliciloxietil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,
- 20 5-indanil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-L-gliciloxietil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,
- 3,4-metilendioxifenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-L-gliciloxietil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,
- 25 fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-lisiloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-proliloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-fenilalaniloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico, y

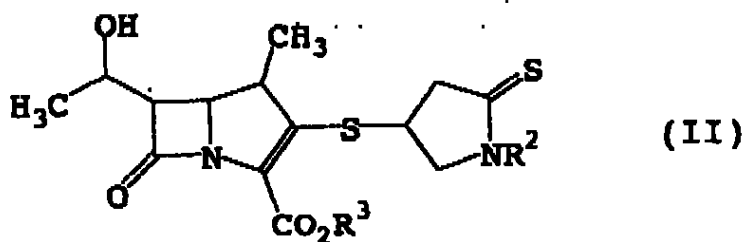
5 fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-glicilgliciloxietil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

La presente invención también provee un agente antibacteriano que comprende el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable como ingrediente activo.

10 Preferiblemente, el agente antibacteriano es apropiado para administración oral.

Además, la presente invención provee un compuesto de carbapenem de la fórmula (II)

15



R² es un átomo de hidrógeno u un alquilo inferior, y

20 R³ es un fenilo opcionalmente sustituido,

o una sal del mismo.

Preferiblemente, el compuesto de la fórmula (II) es seleccionado del grupo consistente de

fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-

25 iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

5-indanil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico, y

3,4-metilendioxfenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

5 Cada término usado en la presente especificación se explica a continuación.

El "grupo acilo de un -aminoácido en donde el amino está opcionalmente sustituido por un alquilo inferior" en R¹ es derivado de un -aminoácido, esto es, un grupo acilo obtenido al remover el OH del COOH de un -aminoácido, que tiene el amino no sustituido o sustituido por uno o dos alquilos inferiores y

10 que forma un enlace éster junto con el átomo de oxígeno adyacente. El grupo acilo del aminoácido puede tener forma D, L ó DL, y puede tener dos o más aminoácidos formando un péptido.

El "alquilo inferior" capaz de sustituir el amino del antes mencionado grupo acilo del -aminoácido es un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6
15 átomos de carbono. Ejemplos de ello incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, t-pentilo, hexilo, isohexilo, neohexilo y similares. De estos, se prefiere un alquilo lineal o ramificado que tenga de 1 a 4 átomos de carbono, como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y similares.

20 Ejemplos del "grupo acilo de un -aminoácido en donde el amino está opcionalmente sustituido por un alquilo inferior" incluyen los siguientes.

- un grupo acilo de un aminoácido neutro: grupo acilo de un aminoácido alifático (glicilo, alanilo, valilo, leucilo, isoleucilo y similares), grupo acilo de un hidroxiaminoácido (serilo, treonilo y similares), grupo acilo de
25 aminoácidos que contiene azufre (cisteinilo, cistinilo, metionilo y similares), grupo acilo de un amidoaminoácido (asparaginilo, glutaminilo

y similares), grupo acilo de un aminoácido aromático (fenilalanilo, tirosilo, triptofilo y similares), y grupo acilo de iminoácidos (prolilo, hidroxiprolilo y similares), y similares;

- grupo acilo de aminoácidos ácidos: aspartilo, glutamilo y similares;
- 5 - grupo acilo de aminoácidos básicos: histidilo, lisilo, arginilo y similares; y
- grupo acilo de péptidos: glicilglicilo y similares.

Preferiblemente, es un grupo acilo de un aminoácido neutro, un grupo acilo de un aminoácido básico o un grupo acilo de un péptido.

10 Ejemplos del "grupo acilo de un -aminoácido en donde el amino está sustituido por un alquilo inferior" incluyen los siguientes.

- grupo acilo de un aminoácido N-sustituido: sarcosilo, N,N-dimetilglicilo y similares.

El "alquilo inferior" en R^2 es el mismo "alquilo inferior" capaz de sustituir el grupo amino del acilo antes mencionado del -aminoácido.

15 Los sustituyentes del "fenilo opcionalmente sustituido" en R^3 puede ser, por ejemplo, hidroxi, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxicarbonilo inferior, amino opcionalmente sustituido y carbamoilo opcionalmente sustituido. El número preferible del sustituyente es 1 ó 2, en donde los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes. Además, dos sustituyentes pueden

20 formar un anillo junto con el átomo de carbono al cual están enlazados.

El "alquilo inferior" del sustituyente antes mencionado es el mismo "alquilo inferior" capaz de sustituir el grupo amino del antes mencionado grupo acilo del -aminoácido.

25 El "alcoxi inferior" del sustituyente antes mencionado es alcoxi lineal, ramificado o cíclico con una unidad estructural alquilo con 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de ello incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi,

butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, t-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, t-pentiloxi, hexiloxi, isohexiloxi, neohexiloxi, ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y similares. De estos, son preferibles los alcoxi lineales, ramificados o cíclicos que tengan de 1 a 4 átomos de carbono, como por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, ciclopropoxi y similares.

La unidad estructural alcoxi inferior del "alcoxycarbonilo inferior" de sustituyente antes mencionado es ejemplificada por alquilo inferior, alcoxi inferior, alquylcarbonilo inferior y alcoxycarbonilo inferior. La unidad estructural alquilo del alquilo inferior y del alquylcarbonilo inferior es la misma del "alquilo inferior" capaz de sustituir el grupo amino del antes mencionado grupo acilo del -aminoácido. Además, el alcoxi inferior y el alcoxycarbonilo inferior son cada uno el mismo "alcoxi inferior" y "alcoxycarbonilo inferior" capaces de sustituir el fenilo antes citado.

El sustituyente del "carbamoilo opcionalmente sustituido" del sustituyente antes mencionado puede ser el mismo del "amino opcionalmente sustituido" antes mencionado.

Cuando los dos sustituidos antes mencionados forman un anillo junto con el átomo de carbono al cual están enlazados, R^3 puede ser, por ejemplo, 4-indanilo, 5-indanilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-metilendioxfenilo y similares. De estos, se prefieren el 5-indanilo y el 3,4-metilendioxfenilo.

La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de carbapenem (I) de la presente invención, cuando el compuesto (I) tiene un grupo básico tal como un grupo amino, es una sal de adición ácida. El ácido usado para formar tal sal de adición ácida no está sujeto a limitación particular alguna en tanto sea farmacéuticamente aceptable. Ejemplos del ácido incluyen ácidos

inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico, ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido metanosulfónico.

5 Cuando el compuesto (I) tiene un grupo ácido tal como un grupo carboxilo, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto (I) es una sal en el grupo ácido. Ejemplos de la sal incluyen sal de metal alcalino (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio y similares), sal de metal alcalinotérreo (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio y similares), sal de base orgánica (por ejemplo, sal de trietilamina, sal de dicitclohexilamina, sal de piridina y
10 similares), y similares.

La sal del compuesto de carbapenem (II) de la presente invención no está sujeta a limitación particular alguna. Se prefiere una sal farmacéuticamente aceptable. La sal farmacéuticamente aceptable puede ser ejemplificada por el compuesto de carbapenem (I) antes mencionado.

15 Ejemplos de un compuesto de carbapenem (I) preferible y de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención incluyen los siguientes.

Fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-alaniloxy)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

20 5-indanil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-alaniloxy)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

3,4-metilendioxfenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-alaniloxy)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

Fenil éster de ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-valiloxy)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,
25

- 5-indanil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-valiloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,
- 3,4-metilendioxifenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-valiloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,
- 5 Fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-leuciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,
- 5-indanil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-leuciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,
- 3,4-metilendioxifenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-leuciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,
- 10 [[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,
- fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-isoleuciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,
- 5-indanil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-isoleuciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,
- 15 3,4-metilendioxifenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-isoleuciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,
- fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-L-gliciloxietil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,
- 5-indanil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-L-gliciloxietil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,
- 20 3,4-metilendioxifenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-L-gliciloxietil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,
- fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-lisiloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,
- 25 fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-proliloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-fenilalaniloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico, y

fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-glicilgliciloxietil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico, y clorhidratos de los mismos y similares.

Ejemplos del compuesto de carbapenem (II) preferibles de la presente invención incluyen los siguientes.

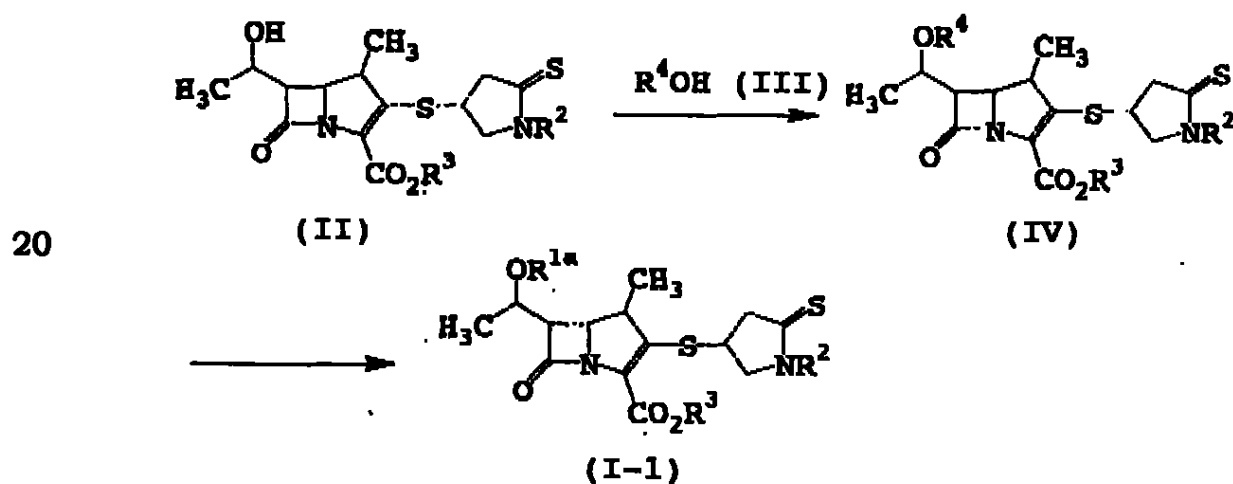
**fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-
iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.**

10 5-indanil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-
tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico, y

3,4-metilendioxfenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-yltio]-1-metilcarbapen-2-ona-3-carboxílico, y similares.

El compuesto de carbapenem (I) de la presente invención puede producirse mediante los métodos siguientes y similares.

Método de Producción 1



en donde R¹ y R³ son como se definió anteriormente, R⁴ es un grupo acilo de aminoácido en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del amino está

sustituido por un grupo protector de amino y el otro átomo de hidrógeno está opcionalmente sustituido por un alquilo inferior, y R^{1a} es un grupo acilo de un α -aminoácido en donde uno de los átomos de hidrógeno del amino está opcionalmente sustituido por un alquilo inferior.

5 El grupo protector de amino en R^4 se ejemplifica por ftaloilo, formilo, benciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, trimetilsililo, t-butoxicarbonilo, tritilo, alilo, aliloxicarbonilo y similares. Cuando se incluye amino en el grupo protector de amino, el amino está preferiblemente protegido con el grupo protector de amino antes mencionado.

10 El alquilo inferior en R^4 y R^{1a} es el mismo "alquilo inferior" en el R^1 antes mencionado.

El grupo acilo del α -aminoácido en R^4 y R^{1a} es el mismo "grupo acilo del α -aminoácido" del R^1 antes mencionado.

El compuesto (I-1) comprendido en el compuesto (I) de la presente invención
15 puede obtenerse acilando el compuesto (II) con el compuesto (III) para dar el compuesto (IV) y removiendo el grupo protector de amino en R^4 por un método conocido *per se*.

El compuesto (IV) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (II) y
aproximadamente 1-3 veces más de peso molar del compuesto (III) o de un
20 derivado reactivo del mismo en un solvente que no interfiera con la reacción, tal como dioxano, acetonitrilo, tetrahidrofurano, cloroformo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, benceno, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetil sulfóxido y similares, y mezclas de los mismos.

El método de producción del compuesto (II) se explica a continuación.

25 En la reacción antes mencionada, el compuesto (III) se usa en la forma de un ácido carboxílico libre o como un derivado reactivo del mismo, los cuales están

ambos comprendidos en la presente invención. Esto es, un ácido libre o un derivado reactivo del mismo, tal como un haluro ácido (cloruro ácido, bromuro ácido y similares), un anhídrido mixto (anhídrido pivalico y similares), un éster (cianometil éster, 4-nitrofenil éster y similares) y similares, se someten a la acilación.

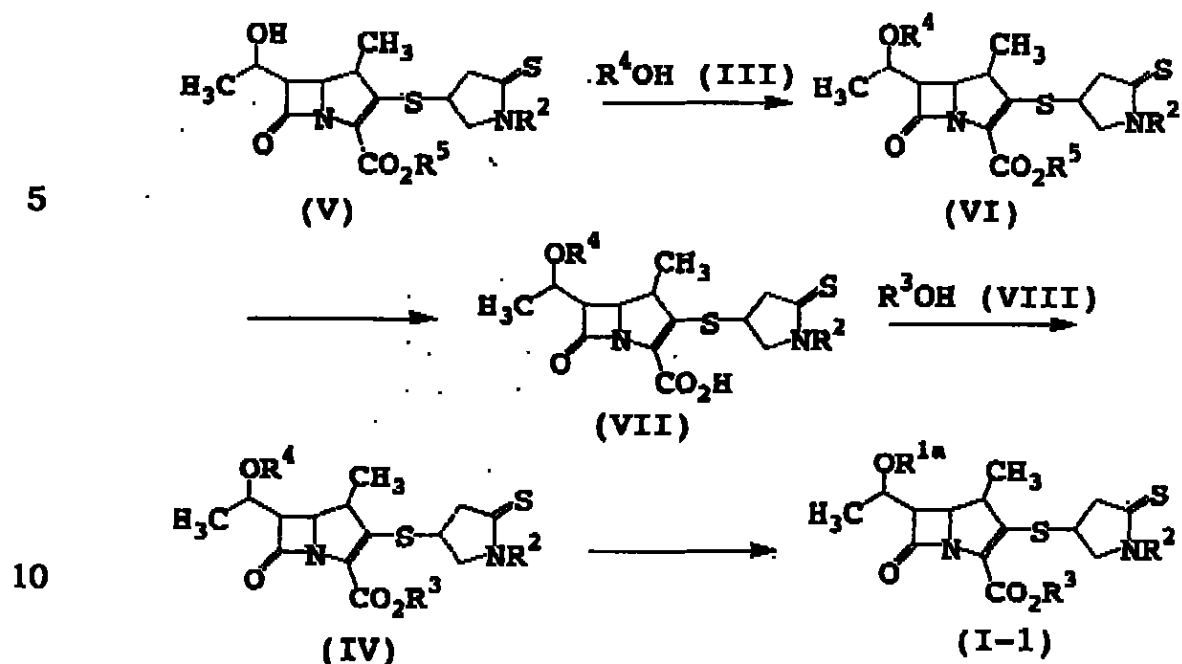
Cuando el compuesto (III) se usa en la forma de un ácido libre en la reacción antes mencionada, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en la presencia de un agente de condensación. Ejemplos del agente de condensación incluyen agentes deshidratantes tales como N,N'-carbodiimidas sustituidas (por ejemplo, N,N'-díciclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y similares). En la reacción antes mencionada, además, se usa como catalizador preferiblemente una base tal como la 4-dimetilaminopiridina.

En tanto que la temperatura de la reacción no está limitada en particular, la reacción procede a una temperatura comparativamente baja para suprimir reacciones laterales, como por ejemplo, a -30°C hasta 40°C, preferiblemente de -10°C hasta 30°C. El tiempo de reacción varía principalmente debido a la temperatura de reacción, a la clase de reactivos en la reacción y similares y es generalmente de 30 minutos a aproximadamente 10 horas.

El grupo protector de amino en R⁴ es removido del compuesto (IV) obtenido como se indicó arriba, para dar el compuesto (I-1). Un grupo protector puede removerse por un método que varía dependiendo de la clase de grupo protector. En general, es aplicable cualquier método conocido en este campo.

El compuesto (I-1) puede ser producido por el siguiente Método de Producción 2.

25 Método de Producción 2



15 en donde R^2 , R^3 , R^4 y R^{1a} son como se definió anteriormente y R^5 es un grupo protector de carboxilo.

R^5 está ejemplificado por t-butilo, bencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo, difenilmetilo, p-nitrofenilo, metoximetilo, etoximetilo, benciloximetilo, metilmetilo, tritilo, 2,2,2-tricloroetilo, trimetilsilo, difenilmetoxibencenosulfonilo, dimetilaminoetilo y similares.

20

El compuesto (I-1) también puede obtenerse mediante el compuesto acilante (V) con el compuesto (III) para dar el compuesto (VI), removiendo R^5 mediante un método conocido *per se* para dar el compuesto (VII), haciendo reaccionar el compuesto (VII) y el compuesto (VIII) para dar el compuesto (IV), y

25 removiendo el grupo protector de amino en R^4 mediante un método conocido *per se*.

El compuesto (VI) puede ser sintetizado acilando el compuesto (V) con el compuesto (III). Las condiciones de la reacción (solvente, compuesto (III) o un reactivo derivado del mismo, cantidad usada, agente de condensación, catalizador, temperatura de reacción, tiempo de reacción y similares) de la acilación son las mismas que para la acilación del compuesto (II) con el compuesto (III) en el Método de Producción 1 antes mencionado.

El compuesto (V) puede sintetizarse mediante el método descrito en JP-A-4-279588.

De acuerdo a un método convencional, R^5 es removido del compuesto (VI) obtenido anteriormente para dar el compuesto (VII).

Luego, el compuesto (VII) y aproximadamente 1-20 veces más peso molar del compuesto (VIII) se hacen reaccionar en un solvente que no interfiera con la reacción (por ejemplo, dioxano, acetonitrilo, tetrahidrofurano, cloroformo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, benceno, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y similares, y mezclas de los mismos) usando un agente de condensación apropiado para dar el compuesto (IV).

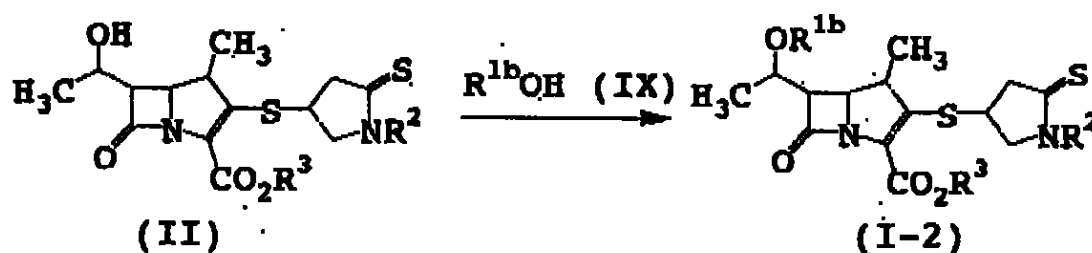
En la reacción antes mencionada, preferiblemente se usa como catalizador una base tal como la 4-dimetilaminopiridina. El agente de condensación que se use para la reacción antes mencionada no está sujeto a limitación alguna. Se prefiere un agente deshidratante tal como las carbodiimidas N,N'-disustituidas (por ejemplo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida y similares).

En tanto que la temperatura de la reacción no está limitada en particular, la reacción procede a una temperatura comparativamente baja para suprimir reacciones laterales, como por ejemplo, a -30°C hasta 40°C , preferiblemente

de 0°C hasta 30°C. El tiempo de reacción varía principalmente debido a la temperatura de reacción, a la clase de reactivos en la reacción y similares y es generalmente de 30 minutos a aproximadamente 10 horas.

De la misma manera que en el Método de Producción 1 antes mencionado, el grupo protector de amino en R⁴ se remueve del compuesto (IV) para dar el compuesto (I-1).

Método de Producción 3



15

en donde R² y R³ son como se definió anteriormente y R^{1b} es un grupo acilo del aminoácido en donde el amino está sustituido por dos alquilos inferiores.

El alquilo inferior en R^{1b} es el mismo que el "alquilo inferior" del R¹ antes mencionado.

El grupo acilo del -aminoácido en R^{1b} es el mismo que "el grupo acilo del aminoácido" del R¹ antes mencionado.

25 El compuesto (I-2) comprendido en el compuesto (I) de la presente invención puede ser sintetizado acilando el compuesto (II) con el compuesto (IX).

El compuesto (I-2) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (II) y aproximadamente de 1-3 veces el más el peso molar del compuesto (IX) o un derivado reactivo del mismo en un solvente que no interfiera con la reacción (por ejemplo, dioxano, acetonitrilo, tetrahidrofurano, cloroformo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, benceno, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y similares, y mezclas de los mismos).

En la reacción antes mencionada, el compuesto (IX) se usa en la forma de un ácido carboxílico libre o como un derivado reactivo del mismo, los cuales están ambos comprendidos en la presente invención. Esto es, un ácido libre o un derivado reactivo del mismo, tal como un haluro ácido (cloruro ácido, bromuro ácido y similares), un anhídrido mixto (anhídrido pivalico y similares), una amida activa (amida con imidazol y similares), un éster (cianometil éster, 4-nitrofenil éster y similares) y similares, se someten a la acilación.

En la reacción antes mencionada, cuando el compuesto (IX) se usa en la forma de un ácido libre, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un agente de condensación. Ejemplos del agente de condensación incluyen las carbodiimidas N,N'-disustituidas (por ejemplo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida y similares). Además, en la reacción antes mencionada, una base como la 4-dimetilaminopiridina se usa preferiblemente como catalizador.

En tanto que la temperatura de la reacción no está limitada en particular, la reacción procede a una temperatura comparativamente baja para suprimir reacciones laterales, como por ejemplo, a -30°C hasta 40°C , preferiblemente desde -10°C hasta 30°C . El tiempo de reacción varía principalmente debido a la temperatura de reacción, a la clase de reactivos en la reacción y similares y es generalmente de 30 minutos a aproximadamente 10 horas.

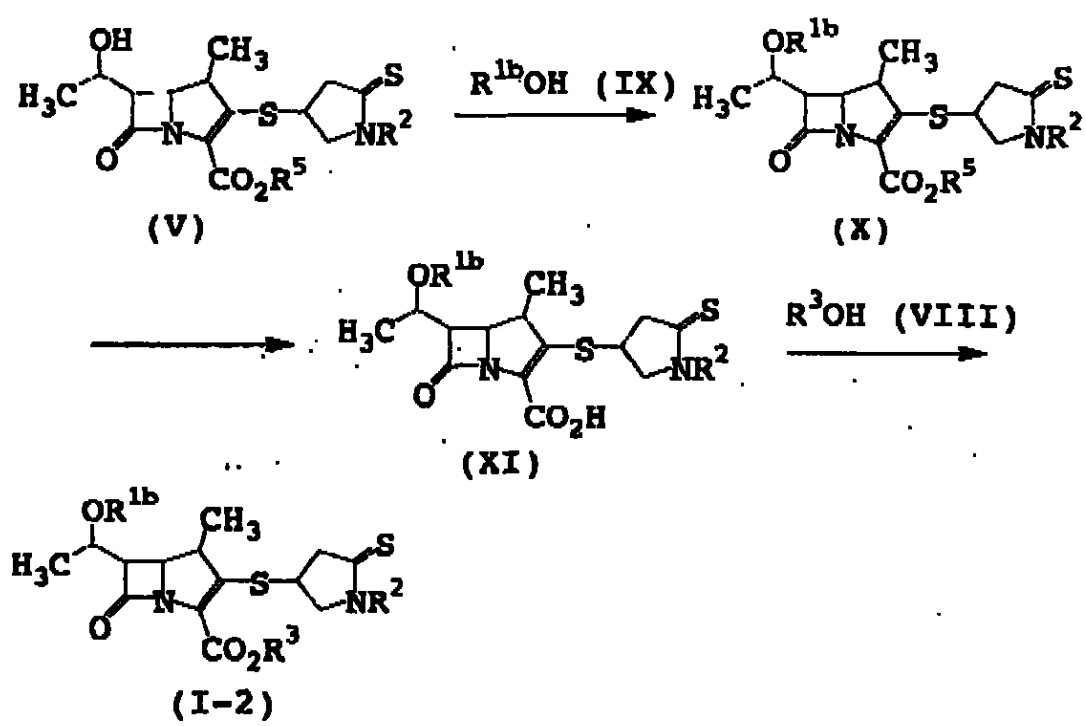
El compuesto (I-2)' puede ser producido mediante el siguiente Método de Producción 4.

Método de Producción 4

5

10

15



en donde R², R³, R⁵ y R^{1b} son como se definió anteriormente.

El compuesto (I-2) puede ser obtenido acilando el compuesto (V) con el compuesto (IX) para dar el compuesto (X), removiendo R⁵ de acuerdo a un método conocido per se para dar el compuesto (XI), y haciendo reaccionar el compuesto (XI) con el compuesto (VIII).

El compuesto (X) puede ser sintetizado acilando el compuesto (V) con el compuesto (IX). Las condiciones de reacción (solvente, compuesto (IX) o un derivado reactivo del mismo, cantidad usada, agente de condensación, catalizador, temperatura de reacción, tiempo de reacción y similares) de la

acilación son las mismas que aquellas para la acilación del compuesto (II) con el compuesto (IX) en el antes citado Método de Producción 3.

De acuerdo a un método convencional, R^5 es removido del compuesto (X) obtenido como se indicó para dar el compuesto (XI).

5 El compuesto (XI) y el compuesto (VIII) se hacen reaccionar para dar el compuesto (I-2). Las condiciones (solvente, cantidad usada del compuesto (VIII), agente de condensación, catalizador, temperatura de reacción, tiempo de reacción y similares) de la reacción, son las mismas que aquellas para la reacción del compuesto (VII) con el compuesto (VIII) en el antes mencionado

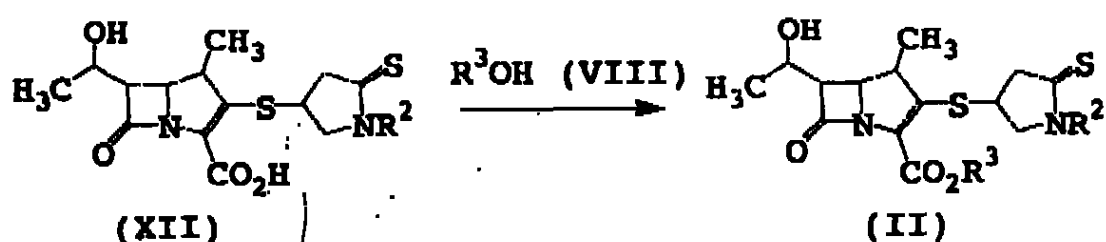
10 Método de Producción 2.

El compuesto de carbapenem (II) de la presente invención puede ser producido por los siguientes métodos y similares.

Método de Producción 5

15

20



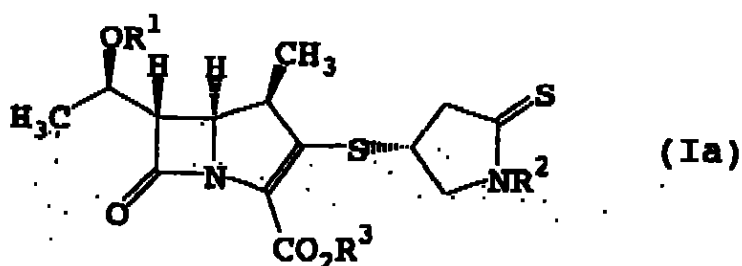
25 en donde R^2 y R^3 son como se definió anteriormente.

El compuesto (II) puede ser sintetizado haciendo reaccionar el compuesto (XII) con el compuesto (VIII). Las condiciones (solvente, cantidad de compuesto (VIII) usada, agente de condensación, catalizador, temperatura de reacción, tiempo de reacción y similares) de la reacción, son las mismas que aquellas para la reacción del compuesto (VII) con el compuesto (VIII) en el antes mencionado Método de Producción 2.

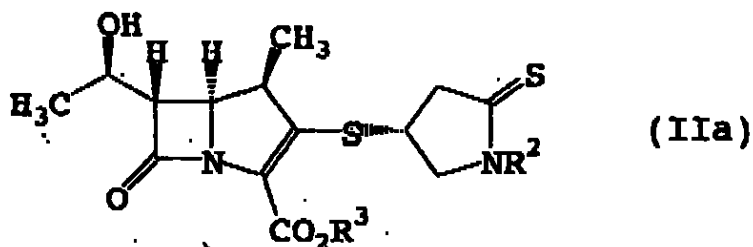
El compuesto (XII) puede ser sintetizado liberando la sal del ácido carboxílico descrita en JP-A-4-279588 mediante un método conocido *per se*.

Los compuestos de carbapenem (I) y (II) de la presente invención pueden ser purificados tanto como sea necesario de acuerdo a un método convencional, tal como recristalización, cromatografía de capa delgada preparativa, cromatografía de columna y similares. Cuando sea necesario, pueden purificarse como sales de los mismos.

Las configuraciones preferibles de los compuestos de carbapenem (I) y (II) de la presente invención son los siguientes compuestos (Ia) y (IIa), respectivamente.



en donde R¹, R² y R³ son como se definió anteriormente.



5

en donde R^2 y R^3 son como se definió anteriormente.

El compuesto de carbapenem (I) y una sal del mismo farmacéuticamente
aceptable de acuerdo con la presente invención pueden absorberse
10 rápidamente hacia la sangre mediante administración oral, y son convertidos
en metabolitos, esto es, un compuesto de carbapenem de la fórmula (I) en
donde R^1 y R^3 son átomo de hidrógeno, y una sal del mismo
farmacéuticamente aceptable, que exhibe alta concentración en la sangre.

Además, el compuesto (I) por conversión en una sal farmacéuticamente
15 aceptable del mismo muestra una solubilidad mejorada en el tracto digestivo, lo
que a su vez mejora el efecto de absorción, y así las propiedades de absorción.

Por lo tanto, un agente para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades
infecciosas, que comprende el compuesto (I) o una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo, muestra una acción superior por administración oral
20 como se mencionó anteriormente, y puede administrarse en general como un
agente oral.

El agente para la profilaxis y tratamiento de enfermedades infecciosas puede
ser producido por dilución con un excipiente farmacéutico de acuerdo con un
método conocido en este campo. Ejemplos de los excipientes incluyen
25 almidón, lactosa, azúcar, carbonato de calcio, fosfato de calcio y similares.

Adicionalmente, el agente para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades infecciosas contiene preferiblemente un ácido orgánico, mediante lo cual se logra que el compuesto (I) y una sal del mismo farmacéuticamente aceptable tengan una mayor solubilidad en el tracto digestivo, facilitando así la absorción hacia la sangre. El ácido orgánico puede ser cualquiera en cuanto sea farmacéuticamente aceptable y se ejemplifica preferiblemente con ácidos carboxílicos orgánicos tales como el ácido maléico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido oxálico, ácido mandélico, ácido malónico, ácido benzoico y similares. El ácido orgánico se añade generalmente en una cantidad de 0.01-20 moles, preferiblemente 0.02-2 moles, por mol del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, el agente para la profilaxis y tratamiento de enfermedades infecciosas puede contener otros aditivos preferibles sobre pedido, tales como un enlazante (por ejemplo, poli(vinilpirrolidona), almidón, goma arábiga, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa cristalina y similares), un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio, talco y similares), un desintegrador (por ejemplo, carboximetilcelulosa de calcio, talco y similares) y similares. Después de mezclar cada ingrediente, la mezcla es formulada en una dosis apropiada para la administración oral, tal como una cápsula, tableta, partícula fina, gránulo, jarabe seco y similares por un método conocido en la técnica, mediante el cual puede ser producido un agente para la profilaxis y tratamiento de enfermedades infecciosas.

Mientras que la dosis del compuesto de carbapenem (I) y una sal del mismo farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la presente invención, varía dependiendo de la meta de administración, de los síntomas y similares,

cuando, por ejemplo, el compuesto es administrado para tratar enfermedades supurativas de un adulto, la dosis diaria es aproximadamente 1-40 mg/kg de peso corporal, la cual se administra oralmente de 1 a 4 veces al día.

El compuesto (I) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden ser administrados en combinación con otras sustancias que tengan una actividad antibacteriana, tales como un agente antibacteriano (penicilinas, aminoglicósidos, cefalosporinas y similares) o un agente terapéutico para síntomas sistémicos causados por infección bacteriana (antipiréticos, analgésicos, antiflogísticos y similares).

Las propiedades y métodos de producción del compuesto se explican a través de Ejemplos. La presente invención no está limitada por estos ejemplos.

Ejemplo 1

fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

Ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico (900 mg) fue disuelto en una solución mixta de agua (1.92 ml) y acetonitrilo (19.2 ml). Se añadieron fenol 4.96 g, 4-dimetilaminopiridina (161 mg) y N,N'-diciclohexilcarbodiimida (598 mg) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con solución de ácido cítrico al 10%, solución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio al 5% y salmuera saturada, y se secó y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna en sílica gel para dar el compuesto del título (370 mg).

IRv (Nujol, cm^{-1}): 3340, 1765, 1720.

^1H -RMN(CDCl_3 , ppm): 1.25(3H,d,J = 7.3Hz), 1.43(H,d,J = 6.4 Hz), 2.96(1H,dd,J = 4.6, 18.Hz), 3.20-3.70(4H,m), 3.80-4.40(4H,m), 7.10-7.60(5H,m), 8.36(1H,br).

Ejemplo 2

5 5-indanil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

De la misma forma que en el Ejemplo 1, excepto que se usó 5-indanol (7.07 g) en lugar de fenol, se obtuvo el compuesto del título (260 mg).

10 ^1H -RMN(CDCl_3 , ppm): 1.24(3H,d,J = 7.1Hz), 1.33(H,d,J = 6.5 Hz), 1.90-2.40(2H,m), 2.70-3.10(5H,m), 3.10-3.70(4H,m), 3.80-4.50(4H,m), 6.70-7.40(3H,m), 8.34(1H,br).

Ejemplo 3

3,4-metilendioxfenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

15 De la misma forma que en el Ejemplo 1, excepto que se usó sesamol (7.28 g) en vez de fenol, se obtuvo el compuesto del título (330 mg).

^1H -RMN(CDCl_3 , ppm): 1.26(3H,d,J = 7.3Hz), 1.35(H,d,J = 6.3 Hz), 2.98(1H,dd,J = 4.4, 18.4Hz), 3.10-3.70(4H,m), 3.80-4.40(4H,m), 6.03(2H,m), 6.50-7.20(3H,m), 8.30(1H,br).

20 Ejemplo 4

Clorhidrato del fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-alaniloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

(1) Se disolvió N-aliloxicarbonil-L-alanina (339 mg) en cloruro de metileno (13 ml). Se añadió N,N'-diciclohexilcarbodiimida (404 mg) bajo enfriamiento con
25 hielo y la mezcla se agitó por 15 minutos a la misma temperatura. Se añadieron el compuesto (630 mg) del Ejemplo 1 y 4-dimetilaminopiridina (55

mg) y la mezcla se agitó por 30 minutos a la misma temperatura. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 10%, solución de hidrógenocarbonato de sodio al 5% y salmuera saturada y se secó, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue
 5 purificado por cromatografía de columna en sílica gel para dar fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(N-aliloxycarbonil-L-alaniloxy)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico (640 mg).

IRv (Nujol, cm^{-1}): 1775, 1715.

^1H -RMN(CDCl_3 , ppm): 1.29(3H,d,J=7.3Hz), 1.42(3H,d,J=7.2Hz),
 10 1.45(3H,d,J=6.1Hz), 2.99(1H,dd,J=4.2, 18.4Hz), 3.20-3.70(4H,m), 3.80-4.40(4H,m), 4.50-4.70(2H,m), 5.10-5.60(4H,m), 5.70-6.20(1H,m), 7.10-7.60(5H,m), 8.34(1H,br).

(2) El compuesto (640 mg) obtenido en (1) fue disuelto en cloruro de metileno (6.4 ml). Se añadieron agua (51 mg), tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (16 mg)
 15 e hidruro de tri-*n*-butilestaño (0.39 ml), bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó por 20 minutos a la misma temperatura. Se añadió ácido clorhídrico 0.1 N enfriado (28 ml). Después de lavar con acetato de etilo, la capa acuosa fue concentrada bajo presión reducida y el residuo fue aplicado a una columna de DIAION HP-21 (manufacturada por Mitsubishi Chemical) y se eluyó con una
 20 solución acuosa de acetonitrilo. La fracción buscada fue concentrada bajo presión reducida y se liofilizó para dar el compuesto del título (280 mg).

IRv (Nujol, cm^{-1}): 3365, 1745.

^1H -RMN($\text{DMSO}-d_6$, ppm): 1.25(3H,d,J=7.5Hz), 1.35(3H,d,J=6.8Hz),
 1.45(3H,d,J=7.2Hz), 2.60-3.00(1H,m), 3.10-3.80(4H,m), 3.90-4.30(3H,m),
 25 4.30-4.40(1H,m), 5.10-5.40(1H,m), 7.00-7.60(5H,m), 10.34(1H,br).

Ejemplo 5

Clorhidrato de 5-indanil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-alaniloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

(1) El compuesto del Ejemplo 2 y la N-aliloxicarbonil-L-alanina fueron tratados de la misma manera que en el Ejemplo 4(1) para dar el 5-indanil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(N-aliloxicarbonil-L-alaniloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

¹H-RMN(CDCl₃, ppm): 1.28(3H,d,J = 7.4Hz), 1.43(3H,d,J = 7.2Hz), 1.46(3H,d,J = 6.3Hz), 1.90-2.40(2H,m), 2.70-3.10(5H,m), 3.10-3.70(4H,m), 3.80-4.40(4H,m), 4.50-4.80(2H,m), 5.10-5.50(4H,m), 5.70-6.10 (1H,m), 6.70-7.50(3H,m), 8.38(1H,br).

(2) El compuesto obtenido en (1) fue tratado de la misma manera que en el Ejemplo 4(2) para dar el compuesto del título.

¹H-RMN(DMSO-d₆, ppm): 1.26(3H,d,J = 7.2Hz), 1.35(3H,d,J = 6.6Hz), 1.47(3H,d,J = 7.2Hz), 1.70-2.40(2H,m), 2.70-3.10(5H,m), 3.20-3.80(4H,m), 3.80-4.50(4H,m), 5.10-5.40(1H,m), 6.70-7.40(3H,m), 10.34(1H,br).

Ejemplo 6

Clorhidrato de éster 3,4-metilendioxifenil del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-alaniloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

(1) El compuesto del Ejemplo 3 y la N-aliloxicarbonil-L-alanina fueron tratados como en el Ejemplo 4(1) para dar el éster 3,4-metilendioxifenil del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(N-aliloxicarbonil-L-alaniloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

¹H-RMN(CDCl₃, ppm): 1.28(3H,d,J = 7.4Hz), 1.42(3H,d,J = 7.2Hz), 1.45(3H,d,J = 6.3Hz), 2.96(1H,dd,J = 4.2,18.2Hz), 3.20-3.70(4H,m), 3.80-

4.40(4H,m), 4.50-4.70(2H,m), 5.10-5.60(4H,m), 5.70-6.20(1H,m),
6.00(2H,s), 6.50-7.30(3H,m), 8.30(1H,br).

(2) El compuesto obtenido en (1) fue tratado de la misma manera que en el Ejemplo 4(2) para dar el compuesto del título.

- 5 ^1H -RMN(DMSO- d_6 , ppm): 1.26(3H,d,J=7.3Hz), 1.33(3H,d,J=6.5Hz),
1.44(3H,d,J=7.4Hz), 2.70-3.00(3H,d,J=7.4Hz), 2.70-3.00(1H,m), 3.10-
3.70(4H,m), 3.80-4.40(4H,m), 5.10-5.40(1H,m), 6.05(2H,s), 6.50-
7.20(3H,m), 10.38(1H,br).

Ejemplo 7

- 10 Clorhidrato de fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-valiloxi)etil]-2-[(4R)-
pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

(1) El compuesto del Ejemplo 1 y la N-aliloxicarbonil-L-valina fueron tratados de la misma manera que en el Ejemplo 4(1) para producir fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(N-aliloxicarbonil-L-valiloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-

- 15 iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico

^1H -RMN(CDCl_3 , ppm): 0.87(6H,d,J=5.2Hz), 1.28(3H,d,J=7.1Hz),
1.43(3H,d,J=6.5Hz), 1.70-2.20(1H,m), 2.93(1H,dd,J=4.4,18.2Hz), 3.10-
3.70(4H,m), 3.80-4.40(4H,m), 4.50-4.70(2H,m), 5.10-5.60(4H,m), 5.70-
6.10(1H,m), 7.10-7.60(5H,m), 8.30(1H,br).

- 20 (2) El compuesto obtenido en (1) fue tratado de la misma manera que en el Ejemplo 4(2) para dar el compuesto del título.

^1H -RMN(DMSO- d_6 , ppm): 0.80-1.20(6H,m), 1.26(3H,d,J=7.3Hz),
1.36(3H,d,J=6.6Hz), 1.80-2.50(1H,m), 2.60-3.00(1H,m), 3.10-3.80(4H,m),
3.80-4.40(4H,m), 5.10-5.30(1H,m), 7.00-7.60(5H,m), 10.30(1H,br).

Ejemplo 8

Clorhidrato de 5-indanil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-valiloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

(1) El compuesto del Ejemplo 2 y la N-aliloxicarbonil-L-valina fueron tratados de la misma manera que en el Ejemplo 4(1) para dar 5-indanil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(N-aliloxicarbonil-L-valiloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

¹H-RMN(CDCl₃, ppm): 0.86(6H,d,J = 5.0Hz), 1.27(3H,d,J = 7.3Hz), 1.43(3H,d,J = 6.6Hz), 1.70-2.50(3H,m), 2.70-3.10(5H,m), 3.10-3.70(4H,m), 3.80-4.40(4H,m), 4.50-4.80(2H,m), 5.10-5.60(4H,m), 5.70-6.20(1H,m), 6.70-7.50(3H,m), 8.30(1H,br).

(2) El compuesto obtenido en (1) fue tratado de la misma manera que en el Ejemplo 4(2) para dar el compuesto del título.

¹H-RMN(DMSO-d₆, ppm): 0.81-1.20(6H,m), 1.28(3H,d,J = 7.4Hz), 1.35(3H,d,J = 6.4Hz), 1.70-2.50(3H,m), 2.70-3.10(5H,m), 3.10-3.70(4H,m), 3.80-4.50(4H,m), 5.10-5.30(1H,m), 6.70-7.40(3H,m), 10.25(1H,br).

Ejemplo 9

Clorhidrato de 3,4-metilendioxifenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-valiloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

(1) El compuesto del Ejemplo 3 y la N-aliloxicarbonil-L-valina fueron tratados de la misma manera que en el Ejemplo 4(1) para dar 3,4-metilendioxifenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(N-aliloxicarbonil-L-valiloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

¹H-RMN(CDCl₃, ppm): 0.88(6H,d,J = 5.0Hz), 1.27(3H,d,J = 7.3Hz), 1.45(3H,d,J = 6.3Hz), 1.70-2.20(1H,m), 2.90(1H,dd,J = 4.2,18.4Hz), 3.10-

3.70(4H,m), 3.70-4.40(4H,m), 4.50-4.70(2H,m), 5.10-5.50(4H,m), 5.70-6.10(1H,m), 6.05(2H,s), 6.50-7.30(3H,m), 8.35(1H,br).

(2)El compuesto obtenido en (1) fue tratado de la misma manera que en el Ejemplo 4(2) para dar el compuesto del título.

- 5 ^1H -RMN(DMSO- d_6 , ppm): 0.80-1.20(6H,m), 1.25(3H,d,J = 7.1Hz), 1.35(3H,d,J = 6.4Hz), 1.80-2.50(1H,m), 2.70-3.00(1H,m), 3.20-3.80(4H,m), 3.80-4.40(4H,m), 5.10-5.40(1H,m), 6.03(2H,s), 6.50-7.20(3H,m), 10.35(1H,br).

Ejemplo 10

- 10 Clorhidrato de fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-leuciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

(1)El compuesto del Ejemplo 1 y la N-aliloxicarbonil-L-leucina fueron tratados de la misma manera que en el Ejemplo 4(1) para dar fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(N-aliloxicarbonil-L-leuciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-

- 15 iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

^1H -RMN(CDCl_3 , ppm): 0.88(6H,d,J = 6.0Hz), 1.26(3H,d,J = 7.4Hz), 1.44(3H,d,J = 6.4Hz), 1.50-1.90(3H,m), 2.90(1H,dd,J = 4.2,18.0Hz), 3.00-3.70(4H,m), 3.80-4.40(4H,m), 4.50-4.70(2H,m), 5.10-5.60(4H,m), 5.60-6.10(1H,m), 7.10-7.60(5H,m), 8.34(1H,br).

- 20 (2)El compuesto obtenido en (1) fue tratado de la misma manera que en el Ejemplo 4(2) para dar el compuesto del título.

^1H -RMN(DMSO- d_6 , ppm): 0.80-1.10(6H,m), 1.27(3H,d,J = 7.3Hz), 1.35(3H,d,J = 6.2Hz), 1.50-1.90(3H,m), 2.60-3.00(1H,m), 3.10-3.70(4H,m), 3.80-4.40(4H,m), 5.10-5.30(1H,m), 7.00-7.60(5H,m), 10.35(1H,br).

Ejemplo 11

Clorhidrato de 5-indanil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-leuciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

(1) El compuesto del Ejemplo 2 y la N-aliloxicarbonil-L-leucina fueron tratados de la misma manera que en el Ejemplo 4(1) para dar 5-indanil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(N-aliloxicarbonil-L-leuciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

¹H-RMN(CDCl₃, ppm): 0.88(6H,d,J = 6.0Hz), 1.28(3H,d,J = 7.5Hz), 1.43(3H,d,J = 6.2Hz), 1.50-2.40(5H,m), 2.70-3.10(5H,m), 3.10-3.70(4H,m), 3.80-4.30(4H,m), 4.50-4.70(2H,m), 5.10-5.60(4H,m), 5.70-6.20(1H,m), 6.70-7.40(3H,m), 8.35(1H,br).

(2) El compuesto obtenido en (1) fue tratado de la misma manera que en el Ejemplo 4(2) para dar el compuesto del título.

¹H-RMN(DMSO-d₆, ppm): 0.80-1.10(6H,m), 1.26(3H,d,J = 7.2Hz), 1.36(3H,d,J = 6.4Hz), 1.50-2.40(5H,m), 2.60-3.10(5H,m), 3.10-3.70(4H,m), 3.80-4.40(4H,m), 5.10-5.30(1H,m), 6.60-7.50(3H,m), 10.30(1H,br).

Ejemplo 12

Clorhidrato de 3,4-metilendioxifenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-leuciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

(1) El compuesto del Ejemplo 3 y la N-aliloxicarbonil-L-leucina fueron tratados de la misma manera que en el Ejemplo 4(1) para dar 3,4-metilendioxifenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(N-aliloxicarbonil-L-leuciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

¹H-RMN(CDCl₃, ppm): 0.88(6H,d,J = 6.0Hz), 1.26(3H,d,J = 7.4Hz), 1.43(3H,d,J = 6.5Hz), 1.50-1.90(3H,m), 2.95(1H,dd,J = 4.4,18.2), 3.10-

3.70(4H,m), 3.70-4.40(4H,m), 4.50-4.70(2H,m), 5.10-5.50(4H,m), 5.70-6.10(1H,m), 6.02(2H,s), 6.50-7.40(3H,m), 8.35(1H,br).

(2)El compuesto obtenido en (1) fue tratado de la misma manera que en el Ejemplo 4(2) para dar el compuesto del título.

- 5 ^1H -RMN(DMSO- d_6 , ppm): 0.80-1.10(6H,m), 1.25(3H,d,J = 7.0Hz), 1.36(3H,d,J = 6.2Hz), 1.50-1.90(3H,m), 2.70-3.00(1H,m), 3.10-3.80(4H,m), 3.80-4.40(4H,m), 5.10-5.40(1H,m), 6.05(2H,s), 6.50-7.30(3H,m), 10.35(1H,br).

Ejemplo 13

- 10 Clorhidrato de fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-isoleuciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2- α -3-carboxílico.

(1)El compuesto del Ejemplo 1 y la N-aliloxycarbonil-L-isoleucina fueron tratados de la misma manera que en el Ejemplo 4(1) para dar fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(N-aliloxycarbonil-L-isoleuciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-

- 15 2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2- α -3-carboxílico.

^1H -RMN(CDCl_3 , ppm): 0.70-1.00(6H,m), 1.00-2.00(9H,m), 2.96(1H,dd,J = 4.2,18.4), 3.10-3.70(4H,m), 3.70-4.40(4H,m), 4.50-4.70(2H,m), 5.10-5.60(4H,m), 5.60-6.10(1H,m), 7.10-7.60(5H,m), 8.35(1H,br).

- 20 (2)El compuesto obtenido en (1) fue tratado de la misma manera que en el Ejemplo 4(2) para dar el compuesto del título.

^1H -RMN(DMSO- d_6 , ppm): 0.70-1.10(6H,m), 1.26(3H,d,J = 7.4Hz), 1.35(3H,d,J = 6.7Hz), 1.40-2.30(3H,m), 2.70-3.00(1H,m), 3.10-3.70(4H,m), 3.80-4.40(4H,m), 5.10-5.40(1H,m), 7.00-7.60(5H,m), 10.35(1H,br).

Ejemplo 14

Clorhidrato de 5-indanil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-isoleuciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

(1) El compuesto del Ejemplo 2 y la N-aliloxicarbonil-L-isoleucina fueron
5 tratados de la misma manera que en el Ejemplo 4(1) para producir 5-indanil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(N-aliloxicarbonil-L-isoleuciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

¹H—RMN(CDCl₃, ppm): 0.70-1.10(6H,m), 1.10-2.40(11H,m), 2.70-3.10(5H,m), 3.10-3.70(4H,m), 3.80-4.40(4H,m), 4.50-4.70(2H,m), 5.10-
10 5.60(4H,m), 5.70-6.10(1H,m), 6.70-7.50(3H,m), 8.35(1H,br).

(2) El compuesto obtenido en (1) fue tratado de la misma manera que en el Ejemplo 4(2) para dar el compuesto del título.

¹H—RMN(DMSO-d₆, ppm): 0.70-1.10(6H,m), 1.26(3H,d,J = 7.5Hz), 1.35(3H,d,J = 6.2Hz), 1.40-2.50(5H,m), 2.70-3.10(5H,m), 3.10-3.70(4H,m),
15 3.80-4.40(4H,m), 5.10-5.40(1H,m), 6.70-7.50(3H,m), 10.35(1H,br).

Ejemplo 15

Clorhidrato de 3,4-metilendioxifenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-isoleuciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

(1) El compuesto del Ejemplo 3 y la N-aliloxicarbonil-L-isoleucina fueron
20 tratados de la misma manera que en el Ejemplo 4(1) para dar 3,4-metilendioxifenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(N-aliloxicarbonil-L-isoleuciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

¹H—RMN(CDCl₃, ppm): 0.70-1.10(6H,m), 1.10-2.00(9H,m), 2.93(1H,dd,J = 4.4, 18.2Hz), 3.10-3.70(4H,m), 3.80-4.40(4H,m), 4.50-

4.70(2H,m), 5.10-5.60(4H,m), 5.70-6.10(1H,m), 6.07(2H,s), 6.50-7.40(3H,m), 8.30(1H,br).

(2)El compuesto obtenido en (1) fue tratado de la misma manera que en el Ejemplo 4(2) para producir el compuesto del título.

- 5 ^1H —RMN(DMSO- d_6 , ppm): 0.70-1.10(6H,m), 1.27(3H,d,J = 7.6Hz), 1.34(3H,d,J = 6.4Hz), 1.40-2.30(3H,m), 2.70-3.00(1H,m), 3.10-3.70(4H,m), 3.80-4.40(4H,m), 5.10-5.40(1H,m), 6.05(2H,s), 6.50-7.30(3H,m), 10.35(1H,br).

Ejemplo 16

- 10 Clorhidrato de fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-gliciloxietil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

(1)El compuesto del Ejemplo 1 y la N-aliloxicarbonilglicina fueron tratados de la misma manera que en el Ejemplo 4(1) para dar fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-N-aliloxicarbonilgliciloxietil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-

- 15 metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

^1H —RMN(CDCl_3 , ppm): 1.26(3H,dd,J = 7.2Hz), 1.44(3H,d,J = 6.4Hz) 2.94(1H,dd,J = 4.4,18.2Hz), 3.10-3.70(4H,m), 3.80-4.40(5H,m), 4.50-4.70(2H,m), 5.10-5.40(4H,m), 5.70-6.10(1H,m), 7.10-7.60(5H,m), 8.36(1H,br).

- 20 (2)El compuesto obtenido en (1) fue tratado de la misma manera que en el Ejemplo 4(2) para dar el compuesto del título.

^1H —RMN(DMSO- d_6 , ppm): 1.28(3H,d,J = 7.4Hz), 1.35(3H,d,J = 6.2Hz), 2.70-3.00(1H,m), 3.10-3.70(4H,m), 3.70-4.40(5H,m), 5.10-5.40(1H,m), 7.00-7.50(5H,m), 10.38(1H,br).

Ejemplo 17

Clorhidrato de 5-indanil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-gliciloxietil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

(1) El compuesto del Ejemplo 2 y la N-aliloxicarbonilglicina fueron tratados de la misma manera que en el Ejemplo 4(1) para dar el 5-indanil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(N-aliloxicarbonilgliciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

¹H-RMN(CDCl₃, ppm): 1.26(3H,dd,J=7.2Hz), 1.45(3H,d,J=6.6Hz), 1.90-2.40(2H,m), 2.70-3.10(5H,m), 3.10-3.70(4H,m), 3.70-4.40(5H,m), 4.50-4.70(2H,m), 5.10-5.40(4H,m), 5.70-6.10(1H,m), 6.70-7.50(3H,m), 8.38(1H,br).

(2) El compuesto obtenido en (1) fue tratado de la misma manera que en el Ejemplo 4(2) para dar el compuesto del título.

¹H-RMN(DMSO-d₆, ppm): 1.25(3H,d,J=7.2Hz), 1.35(3H,d,J=6.4Hz), 1.70-2.40(2H,m), 2.70-3.00(5H,m), 3.10-3.70(4H,m), 3.70-4.40(5H,m), 5.10-5.40(1H,m), 6.60-7.40(3H,m), 10.35(1H,br).

Ejemplo 18

Clorhidrato de 3,4-metilendioxifenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-gliciloxietil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

(1) EL compuesto del Ejemplo 3 y la N-aliloxicarbonilglicina fueron tratados de la misma manera que en el Ejemplo 4(1) para dar el 3,4-metilendioxifenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(N-aliloxicarbonilgliciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

¹H-RMN(CDCl₃, ppm): 0.88(6H,d,J=5.0Hz), 1.27(3H,dd,J=7.3Hz), 1.45(3H,d,J=6.3Hz), 1.70-2.20(1H,m), 2.90(1H,dd,J=4.2,18.4Hz), 3.10-

3.70(4H,m), 3.70-4.40(4H,m), 4.50-4.70(2H,m), 5.10-5.50(4H,m), 5.70-6.10(1H,m), 6.05(2H,s), 6.50-7.30(3H,m), 8.35(1H,br).

(2)El compuesto obtenido en (1) fue tratado de la misma manera que en el Ejemplo 4(2) para dar el compuesto del título.

- 5 ¹H—RMN(DMSO-d₆, ppm): 1.26(3H,d,J=7.4Hz), 1.35(3H,d,J=6.2Hz), 2.70-3.00(1H,m), 3.10-3.70(4H,m), 3.70-4.40(5H,m), 5.10-5.40(1H,m), 6.03(2H,s), 6.50-7.30(3H,m), 10.30(1H,br).

Ejemplo 19

- Clorhidrato de fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-lisiloxi)etil]-2-[(4R)-
10 pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

(1)El compuesto del Ejemplo 1 y la N,N'-dialiloxicarbonil-L-lisina fueron tratados de la misma manera que en el Ejemplo 4(1) para dar fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(N,N'-dialiloxicarbonil-L-lisiloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

- 15 ¹H—RMN(CDCl₃, ppm): 1.27(3H,dd,J=7.4Hz), 1.45(3H,d,J=6.6Hz), 1.40-2.20(6H,m), 2.70-3.70(7H,m), 3.80-4.40(4H,m), 4.40-4.70(4H,m), 5.10-5.50(5H,m), 5.70-6.20(2H,m), 7.10-7.60(5H,m), 8.32(1H,br).

(2)El compuesto obtenido en (1) fue tratado de la misma manera que en el Ejemplo 4(2) para dar el compuesto del título.

- 20 ¹H—RMN(DMSO-d₆, ppm): 1.28(3H,d,J=7.5Hz), 1.35(3H,d,J=6.7Hz), 1.40-2.10(6H,m), 2.60-3.00(3H,m), 3.10-3.70(4H,m), 3.70-4.40(4H,m), 5.10-5.40(1H,m), 7.00-7.60(5H,m), 10.30(1H,br).

Ejemplo 20

- Clorhidrato de fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-proliloxi)etil]-2-
25 [(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

(1)El compuesto del Ejemplo 1 y la N-aliloxicarbonil-L-prolina fueron tratados de la misma manera que en el Ejemplo 4(1) para dar fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(N-aliloxicarbonil-L-proliloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

5 ¹H—RMN(CDCl₃, ppm): 1.28(3H,dd,J=7.4Hz), 1.44(3H,d,J=6.3Hz), 1.70-2.40(4H,m), 2.90(1H,dd,J=4.0,18.2Hz), 3.00-3.70(6H,m), 3.80-4.70(6H,m), 5.10-5.40(3H,m), 5.70-6.10(1H,m), 7.10-7.60(5H,m), 8.25(1H,br).

(2)El compuesto obtenido en (1) fue tratado de la misma manera que en el Ejemplo 4(2) para dar el compuesto del título.

10 ¹H—RMN(DMSO-d₆, ppm): 1.26(3H,d,J=7.5Hz), 1.35(3H,d,J=6.6Hz), 1.70-2.40(4H,m), 2.70-3.00(1H,m), 3.00-3.70(6H,m), 3.80-4.60(4H,m), 5.10-5.40(1H,m), 7.00-7.60(5H,m), 10.28(1H,br).

Ejemplo 21

Clorhidrato de fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-fenilalaniloxi)etil]-2-
15 [(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

(1)El compuesto del Ejemplo 1 y la N-aliloxicarbonil-L-fenilalanina fueron tratados de la misma manera que en el Ejemplo 4(1) para dar el fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(N-aliloxicarbonil-L-fenilalaniloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

20 ¹H—RMN(CDCl₃, ppm): 1.29(3H,dd,J=7.6Hz), 1.46(3H,d,J=6.6Hz), 2.86(1H,dd,J=4.2,18.4Hz), 3.10-3.70(6H,m), 3.80-4.40(4H,m), 4.50-4.70(2H,m), 5.10-5.40(4H,m), 5.70-6.10(1H,m), 7.00-7.60(10H,m), 8.28(1H,br).

(2)El compuesto obtenido en (1) fue tratado de la misma manera que en el
25 Ejemplo 4(2) para dar el compuesto del título.

^1H —RMN(DMSO- d_6 , ppm): 1.28(3H,d,J=7.4Hz), 1.36(3H,d,J=6.2Hz), 2.70-3.00(1H,m), 3.10-3.70(6H,m), 3.80-4.40(4H,m), 5.10-5.40(1H,m), 7.00-7.60(10H,m), 10.30(1H,br).

Ejemplo 22

- 5 Clorhidrato de fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-glicilgliciloxietil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

(1)El compuesto del Ejemplo 1 y la N-aliloxicarbonilglicilglicina fueron tratados de la misma manera que en el Ejemplo 4(1) para dar el fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(N-aliloxicarbonil-glicilgliciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-

- 10 4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

^1H —RMN(CDCl_3 , ppm): 1.26(3H,dd,J=7.2Hz), 1.45(3H,d,J=6.2Hz), 2.95(1H,dd,J=4.0,18.4Hz), 3.10-3.80(6H,m), 3.80-4.40(5H,m), 4.50-4.70(2H,m), 5.10-5.40(4H,m), 5.70-6.10(1H,m), 7.10-7.60(5H,m), 8.40(1H,br).

- 15 (2)El compuesto obtenido en (1) fue tratado de la misma manera que en el Ejemplo 4(2) para dar el compuesto del título.

^1H —RMN(DMSO- d_6 , ppm): 1.28(3H,d,J=7.4Hz), 1.36(3H,d,J=6.4Hz), 2.70-3.00(1H,m), 3.10-3.80(6H,m), 3.80-4.40(5H,m), 5.10-5.40(1H,m), 7.00-7.60(5H,m).

20 Ejemplo 23

Clorhidrato de fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(alaniloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

- (1)Se disolvió N-aliloxicarbonil-L-alanina (218 mg) en cloruro de metileno (6 ml). Se añadió N,N'-díciclohexilcarbodiimida (260 mg) bajo enfriamiento con
25 hielo y la mezcla se agitó por 15 minutos a la misma temperatura. Se añadieron 4-nitrobenciléster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-2-[(4R)-

pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico (300 mg) y 4-dimetilaminopiridina (26 mg) y la mezcla se agitó por 30 minutos a la misma temperatura. Se agregó acetato de etilo y la mezcla se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 10%, solución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio al 5% y salmuera saturada y se secó, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna en sílica gel para dar 4-nitrobenciléster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(N-aliloxicarbonil-L-alaniloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico (324 mg).

10 (2)IRv(Nujol, cm^{-1}): 1750, 1710, 1645.

^1H -RMN(CDCl_3 , ppm): 1.27(3H,dd,J=7.2Hz), 1.40(3H,d,J=7.3Hz), 1.44(3H,d,J=6.1Hz), 2.98(1H,dd,J=4.4,18.2Hz), 3.20-3.70(4H,m), 3.90-4.40(4H,m), 4.50-4.70(2H,m), 5.10-5.60(6H,m), 5.70-6.20(1H,m), 7.64(2H,d,J=8.6Hz), 8.22(2H,d,J=8.6Hz), 8.52(1H,br).

15 (2)El compuesto obtenido en (1) (324 mg) fue disuelto en una solución mixta de tetrahidrofurano (12 ml), etanol (4 ml) y solución reguladora de fosfato 0.1 M (pH 7.0, 12 ml). La mezcla fue hidrogenada en presencia de catalizador paladio-carbono al 5% (230 mg) a temperatura ambiente por 2 horas. El material insoluble fue eliminado por filtración y el filtrado se lavó con acetato
20 de etilo. La capa acuosa fue acidificada con ácido cítrico, extraída con cloruro de metileno, lavada con salmuera saturada y concentrada hasta 8.0 g bajo presión reducida. Se añadieron fenol (72 mg), 4-dimetilaminopiridina (31 mg) y N,N'-d ciclohexilcarbodiimida (116 mg) y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con
25 solución acuosa de ácido cítrico al 10%, solución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio al 5% y salmuera saturada y se secó, y el

solvente se vaporó bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna en sílica gel para dar el fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(N-aliloxicarbonil-L-alaniloxy)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico. El IR y la RMN fueron los mismos del compuesto del Ejemplo 4(1).

(3)El compuesto (90 mg) obtenido en (2) fue tratado de la misma manera que en el Ejemplo 4(2) para dar el compuesto del título (30 mg). El IR y la RMN fueron los mismos del compuesto del Ejemplo 4.

Las pruebas de absorción oral que siguen fueron conducidas para clarificar la superior propiedad de absorción del compuesto de la presente invención.

Ejemplo Experimental 1 (prueba de absorción oral)

El compuesto de la presente invención (compuesto del Ejemplo 4, 20 mg/kg) fue administrado oralmente a ratones (3 por grupo) y se determinó la concentración del compuesto de carbapenem hidrolizado (el compuesto de la fórmula (A)) en el plasma, a 0.125, 0.25, 0.5, 1.0, 1.5 y 2.0 horas más tarde mediante el método del disco de papel usando bacterias de prueba *Bacillus subtilis* ATCC6633, teniendo el medio(medio citrato de sodio agar) la siguiente composición. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

(Composición del medio)

20	Peptona	5.0 g
	Extracto de carne	3.0 g
	Citrato de sodio	10.0 g
	Agar	15.0 g
	Agua destilada	1000 ml

25

Tabla 1

Compuesto de prueba	Concentración en plasma (µg/ml)						AUC0- (µg.h/ml)
	0.12	0.2	0.5	1.0	1.5	2.0	
	5 h	5 h	h	h	h	h	
Ejemplo 4	4.34	4.8	3.8	1.7	0.8	0.3	4.53
		6	3	4	8	7	

Ejemplo de Formulación 1

Se produjeron tabletas con la siguiente composición, de acuerdo a un método
5 convencional.

Compuesto del Ejemplo 4	125 mg
Poli(vinilpirrolidona)	20 mg
Almidón	20 mg
Estearato de magnesio	20 mg

10 **Ejemplo de Formulación 2**

El compuesto del Ejemplo 4 y ácido tartárico se añadieron y se mezclaron. Se
produjeron cápsulas de acuerdo a un método de llenado convencional.

Compuesto del Ejemplo 4	125 mg
Ácido tartárico	25 mg
15 Estearato de magnesio	1 mg
Almidón	Cantidad para completar 300 mg

Ejemplo de formulación 3

Se produjo un jarabe seco con la siguiente composición.

Compuesto del Ejemplo 4	62.5 mg
20 Ácido cítrico	25 mg
Azúcar	70 mg
Carboximetilcelulosa de sodio	20 mg

El compuesto de carbapenem (I) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo a la presente invención son superiores en absorción desde el tracto digestivo por administración oral. Además, la forma activa producida en el cuerpo muestra una actividad antibacteriana suficiente contra un amplio

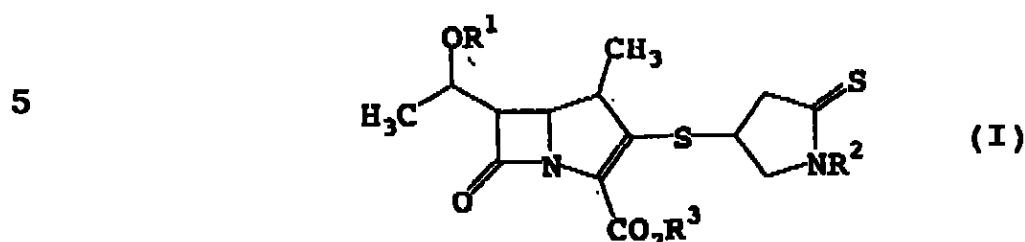
5 rango de especies de bacterias. Por lo tanto, estos compuestos son extremadamente útiles como agentes para la profilaxis y tratamiento de enfermedades infecciosas (particularmente enfermedades infecciosas bacterianas). El agente para la profilaxis y tratamiento de enfermedades infecciosas puede ser usado contra enfermedades causadas por bacterias en

10 animales de sangre caliente, incluyendo el hombre (por ejemplo, perros, gatos, vacas, caballos, ratas, ratones y similares), tales como enfermedades supurativas, infección de órganos respiratorios, infección del tracto biliar, infección del tracto urinario y similares. Además, el compuesto de carbapenem (II) es útil como compuesto intermedio para el compuesto (I).

15 Esta solicitud está basada en la solicitud No. 345535/1999 presentada en Japón, cuyo contenido se incorpora aquí a manera de referencia.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de carbapenem de la fórmula (I)



en donde

10 R¹ es un grupo acilo de un α-aminoácido en donde el amino está opcionalmente sustituido por alquilo inferior,

R² es un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior,

R³ es un fenilo opcionalmente sustituido,

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

15 2. El compuesto de carbapenem de la reivindicación 1, en donde R¹ es grupo acilo de aminoácido neutro, grupo acilo de aminoácido básico o grupo acilo de péptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3. El compuesto de carbapenem de la reivindicación 1, el cual es seleccionado del grupo consistente de fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-
20 alaniloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

5-indanil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-alaniloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

3,4-metilendioxifenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-alaniloxi)etil]-2-

25 [(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

Fenil éster de ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-valiloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico, 5-indanil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-valiloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

5 3,4-metilendioxifenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-valiloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

Fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-leuciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

5-indanil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-leuciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

10 3,4-metilendioxifenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-leuciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-isoleuciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

15 5-indanil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-isoleuciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

3,4-metilendioxifenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-isoleuciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

20 fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-L-gliciloxietil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

5-indanil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-L-gliciloxietil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

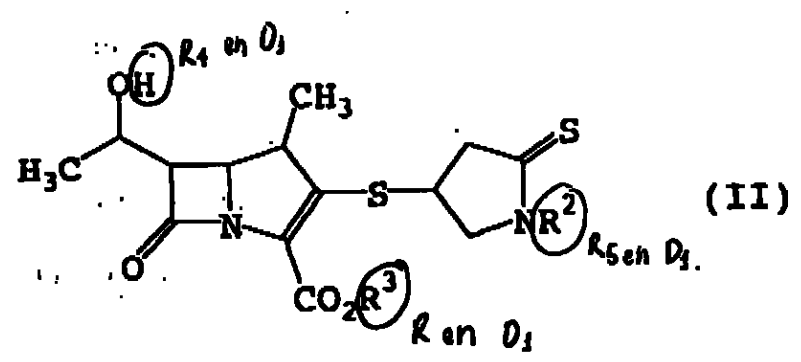
3,4-metilendioxifenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-L-gliciloxietil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

25 fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-lisiloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

- fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-proliloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,
- fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-fenilalaniloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico, y
- 5 fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-glicilgliciloxietil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
4. Un agente antibacteriano que comprende el compuesto de carbapenem de la reivindicación 1, el cual es representado por la fórmula (II), o una sal
- 10 farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.
5. El agente antibacteriano de la reivindicación 4, el cual está destinado para uso oral.
6. Un compuesto de carbapenem de la fórmula (II)

15

20



25 en donde

R² es un átomo de hidrógeno u un alquilo inferior, y

R³ es un fenilo opcionalmente sustituido,

o una sal del mismo.

7. EL compuesto de carbapenem de la reivindicación 6, el cual es seleccionado del grupo consistente de

5 fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

5-indanil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico, y

10 3,4-metilendioxifenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

Folios 51 y 52 -53
tarjetas
OP

REQUISITOS MINIMOS PARA AI

Radicacion : 00091203 00000000

Folios: 55

Fecha (MM): 2000-11-29 15:10:47

Trabite : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
MODELO DE UTILIDAD []

PATENTE DE INVENCION [X]

- Nombre e identificación del Solicitante [1]
- Nombre e identificación del Inventor [1]
- Título o nombre de la Invención [1]
- Descripción [4]
- Reivindicaciones [4]
- Resumen [5]
- Comprobante de Pago [3]
- Poder, cuando proceda []
- Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad, señalándola expresamente []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []
- Poder, cuando proceda []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha: _____



87
52

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, DC

Doctora
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

REFERENCIA:	Radicación No.	00-91283
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0630
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar el poder otorgado al abogado que aparece en la solicitud como apoderado, con el lleno de los requisitos exigidos en el Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el certificado de existencia y representación legal de la sociedad solicitante.

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

15 MAR. 2001

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la explotó y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de éste plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia