MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA NUMERO	**102000900816576**
Data Deposito	**26/01/2000**
Data Pubblicazione	**26/07/2001**

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

SALI DI AGENTI ANTIMICROBICI.

Descrizione dell'invenzione industriale a nome:

NICOX S.A., di nazionalità francese, 1900 Rue Des Crêtes 06560 Valbonne, Sophia Antipolis - Francia.

* * * * * * MI 2000A000092

La presente invenzione riguarda composti, o loro composizioni farmaceutiche, per uso sistemico e non, da utilizzarsi nella terapia antimicrobica.

E' noto che il largo impiego degli agenti antimicrobici nel trattamento delle infezioni ha indotto lo sviluppo di ceppi resistenti a questi farmaci, si possono citare ad esempio il caso degli antivirali, antifungini ed antibatterici.

Questa resistenza in genere ha origine quando i microorganismi sviluppano meccanismi di crescita e di riproduzione su cui la terapia antimicrobica è inefficace, oppure quando i microorganismi producono enzimi che neutralizzano il farmaco. Il ceppo microbico resistente è capace allora di moltiplicarsi, provocando il prolungamento e l'aggravarsi della malattia, con possibile estensione dell'infezione nelle comunità. Questo fatto, come noto, può determinare rilevanti conseguenze a livello socio-economico e sanitario.

Un metodo per risolvere questo problema è quello di aumentare il dosaggio dei farmaci antimicrobici. In questo modo si ha l'inconveniente di una aumentata incidenza di

UFFICIO BREVETTI 26 GEN. 2000 MILANO

effetti collaterali in sede locale e sistemica. Inoltre di sovente si verificano casi di superinfezione microbica derivante dall'antimicrobico stesso legato allo squilibrio tra flora microbica patogena e non patogena. E' ben noto che gli antimicrobici devono agire sugli agenti patogeni che sono responsabili del processo morboso e lasciare inalterati i microbi non patogeni utili per l'organismo.

Un approccio ampiamente seguito per risolvere il problema della resistenza microbica, e/o della diffusione di ceppi farmaco-resistenti, è stato quello di introdurre in terapia nuove molecole da utilizzare come antimicrobici. I risultati finora ottenuti non sono stati soddisfacenti.

Era quindi sentita l'esigenza di avere a disposizione farmaci in grado non solo di essere attivi sul microorganismo ma anche di prevenire e/o ridurre la resistenza microbica e quindi tali da permettere una terapia antimicrobica completa ed efficace, e che fossero efficaci ai dosaggi minimi convenzionali per evitare gli effetti tossici collaterali. Fra questi ultimi si possono citare ad esempio rash cutanei, e gli effetti a carico dello stomaco, del fegato e rene.

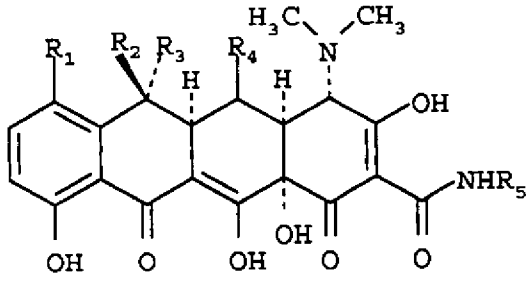
E' stato ora sorprendentemente e inaspettatamente trovato dalla Richiedente che è possibile risolvere questo problema utilizzando composti che si sono rivelati in grado di interagire in modo efficace con i microbi e di prevenire o ridurre la resistenza microbica.

Costituisce un oggetto della presente invenzione l'uso di sali nitrati di agenti antimicrobici, o loro composizioni farmaceutiche, per la preparazione di medicamenti utilizzabili nel trattamento di malattie infettive. Preferibilmente l'invenzione riguarda l'uso di sali nitrati di antivirali, antifungini ed antibatterici, o loro composizioni farmaceutiche; gli agenti antimicrobici utilizzabili per preparare i sali nitrati della presente invenzione soddisfano il seguente test: nella coltura di microbi patogeni specifici responsabili delle singole patologie si inocula l'agente antimicrobico alla concentrazione tale da risultare efficace come antimicrobico e tale da non produrre citotossicità nelle cellule mammifere.

Si veda ad esempio il test della diluizione in vitro su brodo riportato negli esempi per gli agenti antibatterici.

Più in particolare la presente invenzione riguarda l'uso di sali nitrati di composti, o loro composizioni farmaceutiche, per la preparazione di medicamenti utilizzabili nel trattamento di malattie infettive come agenti antimicrobici, detti composti essendo preferibilmente scelti tra le seguenti classi:

classe I)



(I)

in cui:

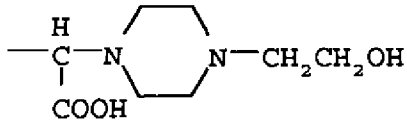
R_1 = H, Cl o dimetilammino,

R_2 = H, OH, oppure valenza libera,

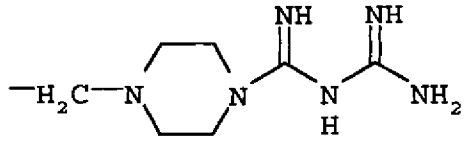
R_3 = H, CH_3, quando R_2 è valenza libera con il doppietto del legame C-R_3 forma un doppio legame e R_3 è metilene,

R_4 = H, OH,

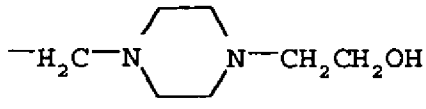
R_5 = H, CH_2OH, oppure uno dei seguenti sostituenti:



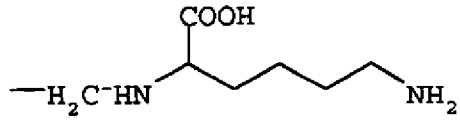
(IA)



(IB)

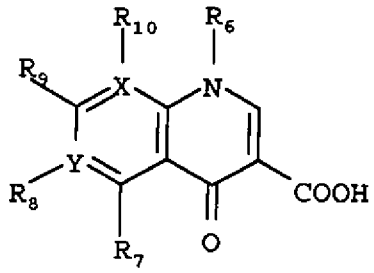


(IC)



(ID)

classe II)



(II)

in cui:

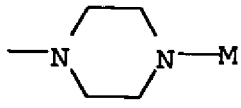
X e Y, diversi l'uno dall'altro, sono C o N,

R_6 = ciclopropile, C_2H_5, 4-fluorofenile, 2,4-difluorofenile, 2-fluoroetile,

R_7 = H, ammino, CH_3,

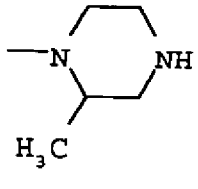
R_8 = H o F, quando Y = N R_8 è valenza libera ed è il doppietto libero sull'atomo di azoto,

R_9 = H, CH_3 o uno dei seguenti sostituenti:

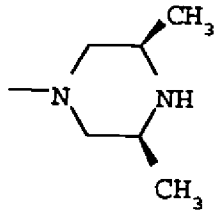


(IIA)

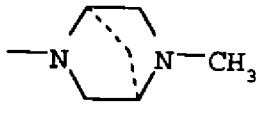
dove M = H, CH_3, C_2H_5, OH,



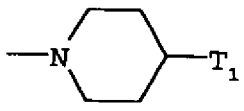
(IIB)



(IIC)

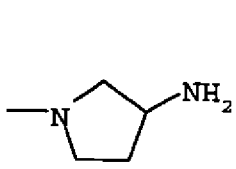


(IID)

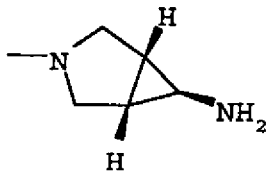


(IIE)

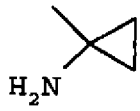
in cui T_1 è H, OH



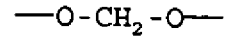
(IIF)



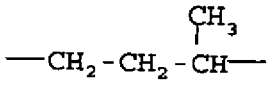
(IIG)



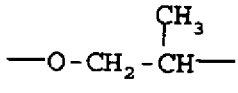
(IIH)

R_8 e R_9 presi assieme formano il radicale bivalente avente formula :  (IIP),

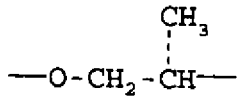
R_{10} = H, Cl, F, quando X = N R_{10} è valenza libera ed è il doppietto libero sull'atomo di azoto, R_6 e R_{10} presi assieme formano i seguenti radicali bivalenti:



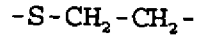
(IIM)



(IIN)



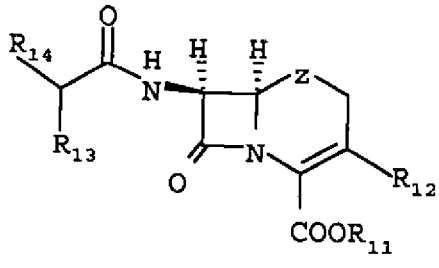
(IIO)



(IIQ)

quando X nella formula (II) = N, R_{10} è valenza libera e forma un doppio legame con l'atomo di carbonio adiacente all'azoto;

classe IIIa):



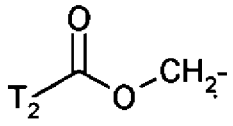
(IIIa)

in cui:

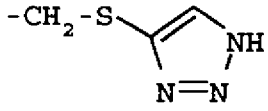
Z = S, C,

R_{11} = H, pivaloilossimetilene di formula (IIIaF) in cui T_2 è il gruppo tert-butile,

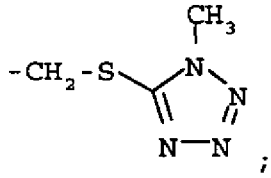
R_{12} = Cl, CH_3, acetilossimetilene di formula (IIIaF) in cui T_2 è CH_3, 2-propenile o uno dei seguenti sostituenti:



(IIIaF)

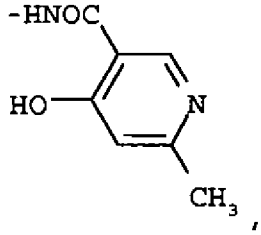


(IIIaB)

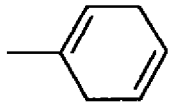


(IIIaC)

R_{13} = ammino, OH, o il sostituente (IIIaD):



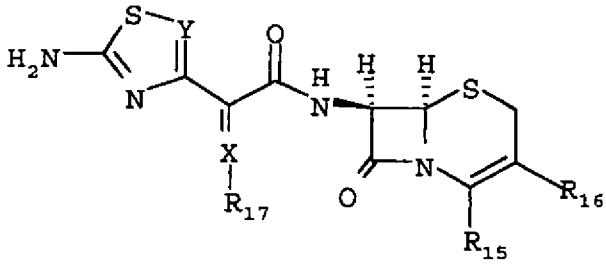
(IIIaD)



(IIIaE)

R_{14} è fenile, 4-idrossifenile, o il radicale (IIIaE);

classe IIIb)



(IIIb)

in cui:

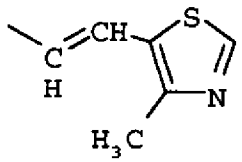
X = CH, N,

Y = C, N,

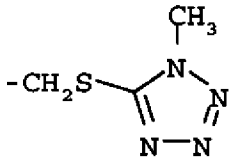
R_{15} = COOH, COO^-, $(CH_3)_3CCOOCH_2OCO$- o $(CH_3)_2CHOCOOCH(CH_3)OCO$-,

R_{16} = H, CH_3, C_2H_5, -CH=CH_2, NH_2COOCH_2-, CH_3COOCH_2-, oppure uno

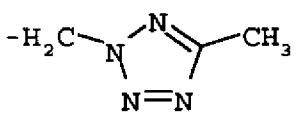
dei seguenti sostituenti:



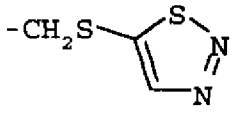
(IIIbA)



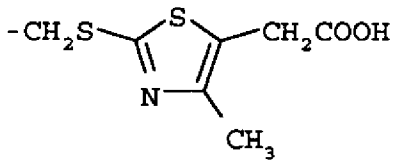
(IIIbC)



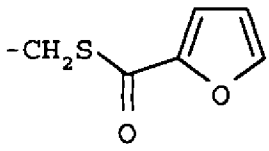
(IIIbD)



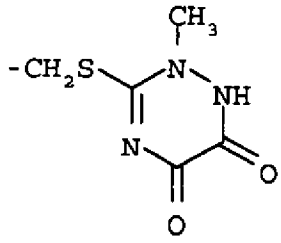
(IIIbE)



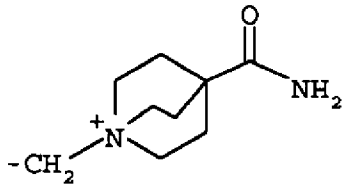
(IIIbF)



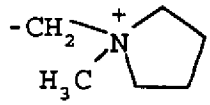
(IIIbG)



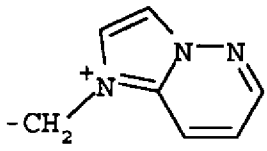
(IIIbH)



(IIIbL)



(IIIbM)

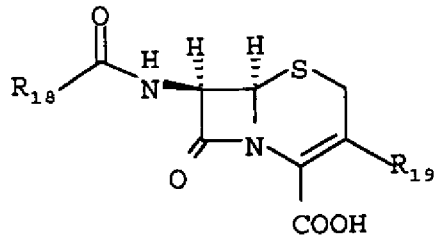


(IIIbN)

quando R_{15} è anione carbossilato R_{16} è un radicale scelto tra i seguenti : (IIIbL), (IIIbM) o (IIIbN)

R_{17} = OH, OCH_3, C_2H_5, $-OCH_2COOH$, $-CH_2COOH$;

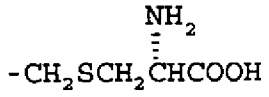
classe IIIc)



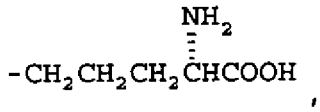
(IIIc)

in cui:

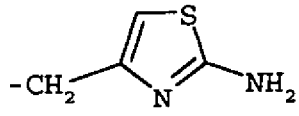
R_{18} é uno dei seguenti sostituenti:



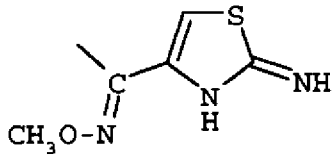
(IIIcA)



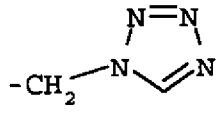
(IIIcB)



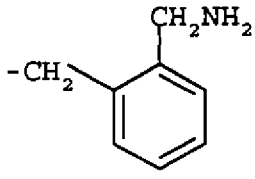
(IIIcD)



(IIIcE)

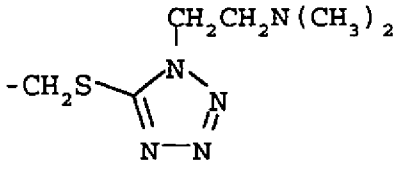


(IIIcF)

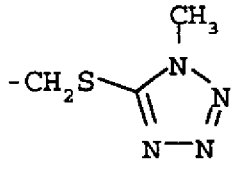


(IIIcG)

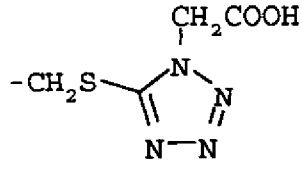
R_{19} = H, CH_3COOCH_2-, o uno dei seguenti gruppi:



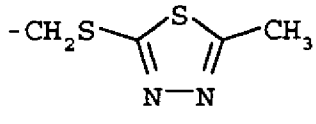
(IIIcH)



(IIIcL)

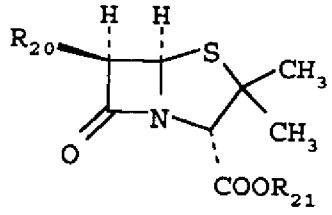


(IIIcM)



(IIIcN)

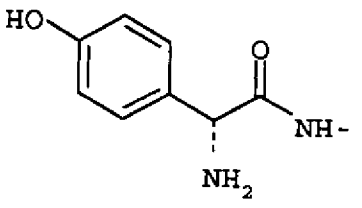
classe IVa:



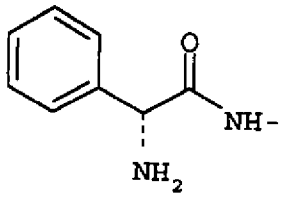
(IVa)

in cui :

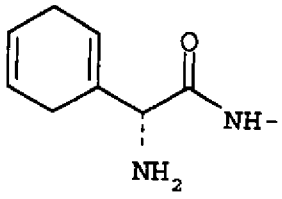
R_{20} è uno dei seguenti sostituenti:



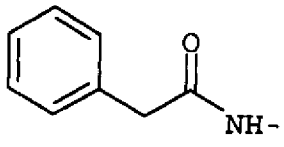
(IVaA)



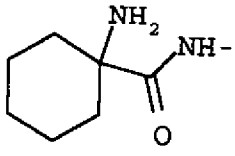
(IVaB)



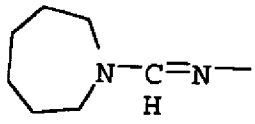
(IVaC)



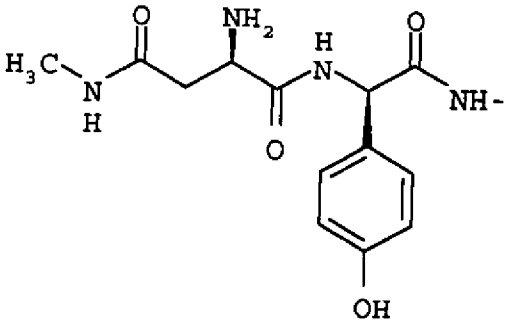
(IVaD)



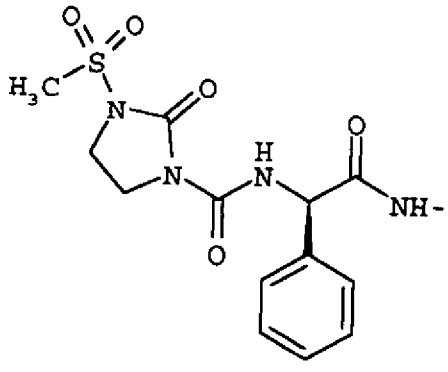
(IVaE)



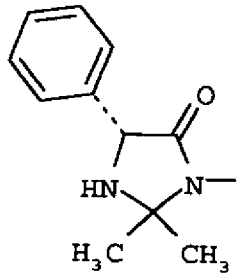
(IVaF)



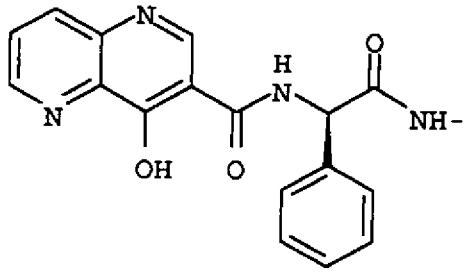
(IVaG)



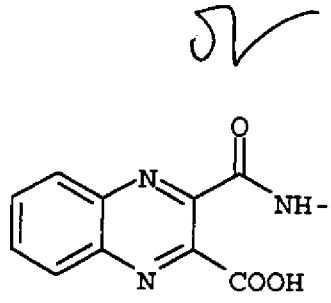
(IVaH)



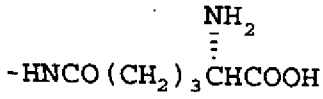
(IVaL)



(IVaM)



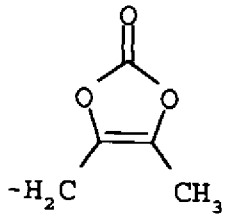
(IVaN)



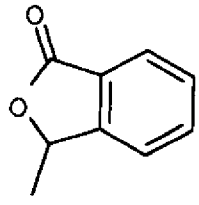
(IVaP)

R_{21} = H, il radicale (IIIaF) con T_2 = tert-butile, $CH(CH_3)OCOOC_2H_5$ oppure uno dei seguenti sostituenti:

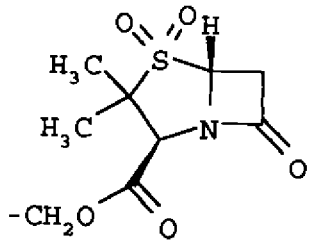
$-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2.HI$ (IVaR),



(IVaS)

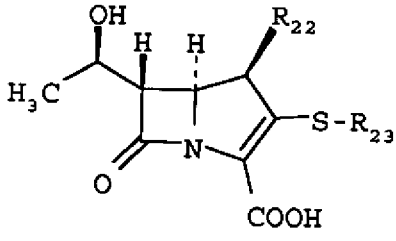


(IVaT)



(IVaU);

classe IVb)



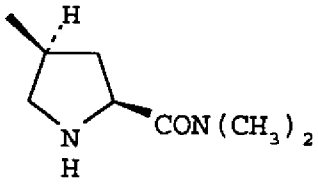
(IVb)

in cui:

R_{22} = H, CH_3,

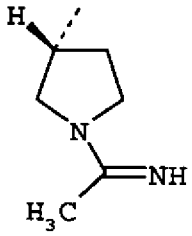
R_{23} è scelto tra i seguenti gruppi:

$-CH_2CH_2NHCH=NH$ (IVbD),



(IVbA)

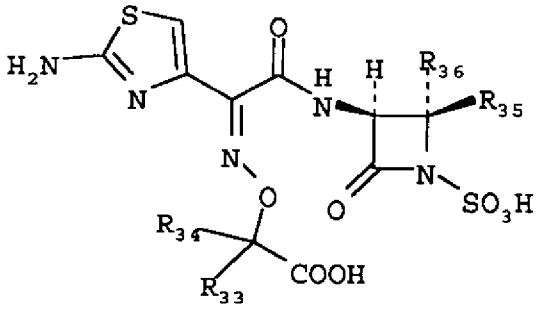
,



(IVbC)

;

classe IVc)



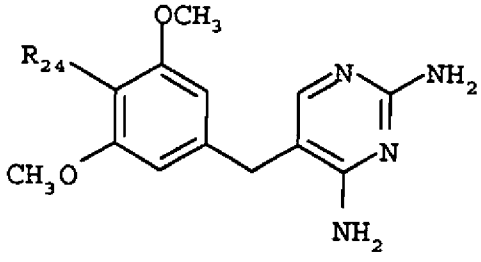
(IVc)

in cui:

R_{33} , R_{34}, R_{36}, uguali o diversi tra loro, sono H, CH_3;

R_{35} = H, $-CH_2OCONH_2$,

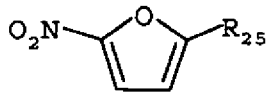
classe V)



(V)

in cui R_{24} = H, Br, OCH_3, $CH_3OCH_2CH_2O-$;

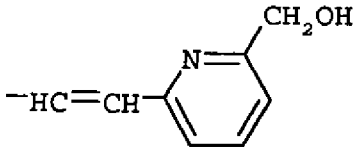
classe VI)



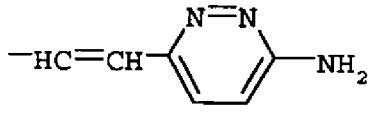
(VI)

in cui:

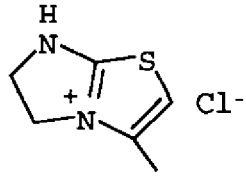
R_{25} è uno dei seguenti sostituenti:



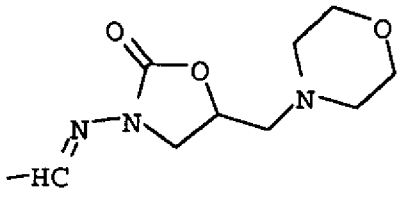
(VIA)



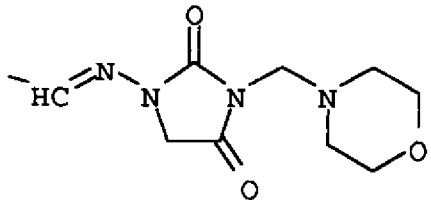
(VIB)



(VIC)

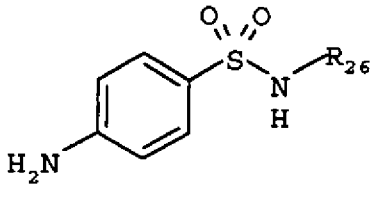


(VID)



(VIE)

classe VII)

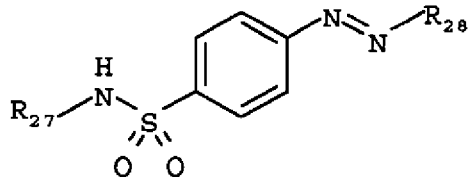


(VII)

in cui R_{26} = H, oppure uno dei seguenti sostituenti: benzoile, acetile, 3-metil-2-butenoile, carbamoile, amminotiosso $NH_2C(S)$- 2-piridinile, pirazinile, 2-pirimidinile, 2-

tiazolile, salicil-4-ile, 6-cloro-piridazin-3-ile, 1-etil-1,2-diidro-2-osso-pirimidin-4-ile, 5,6-dimetossi-pirimidin-4-ile, 2,6-dimetossi-Pirimidin-4-ile, 4-metil-pirimidin-2-ile, 5-metossi-pirimidin-2-ile, 4,6-dimetil-pirimidin-2-ile, 6-metossi-2-metil-pirimidin-4-ile, 5-metil-pirimidin-2-ile, 2,6-dimetil pirimidin-4-ile, 3-metossi-pirazin-2-ile, 6-metossi-piridazin-3-ile, 4,6-dietil-1,3,5-triazin-2-ile, 5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-ile, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ile, 4-metossi-1,2,5-tiadiazol-3-ile, 4-metil-tiazol-2-ile, 3-metil-isotiazol-5-ile, 4,5-dimetil-ossazol-2-ile, 3,4-dimetil-isossazol-5-ile, 4,5-dimetil-2-ossazolilamminoimminometil, 5-metil-isossazol-3-ile, 1-fenil-1H-pirazol-5-ile, 4-metilammino sulfonilfenile, 4-amminosulfonilfenile, 3,4-dimetilbenzoile, 4-isopropossi benzoile;

classe VIII)

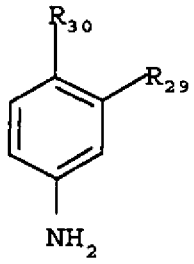


in cui:

R_{27} = H, 4,6-dimetil-pirimidin-2-ile;

R_{28} = 2,4-diammino-6-carbossifenile, 2,4-diamminofenile, 3-carbossi-4-idrossifenile;

classe IX)



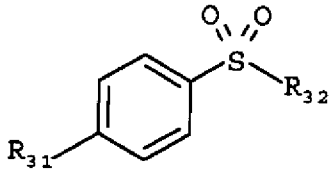
(IX)

in cui:

R_{29} = H, OH,

R_{30} = COOH, fenossicarbonile, 4-(ammino)fenilsulfinile, idrazinocarbonile;

classe X)



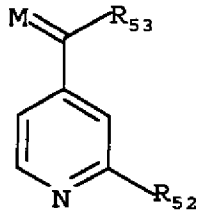
(X)

in cui:

R_{31} = ammino, NH_2-CH_2-, benzilammino,

R_{32} = ammino, 4-(idrossietilam mino)fenile, -N=C$(NH_2)_2$, 4-(ammino)fenile, 4-(amminometil) fenile, 4-(carbossimetil ammino)fenile, 4-(carbossipropionil ammino)fenile, 2-ammino-tiazol-5-ile;

classe XI)



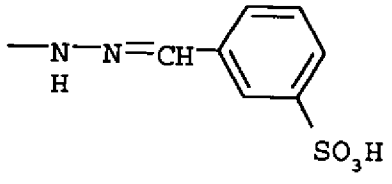
(XI)

in cui:

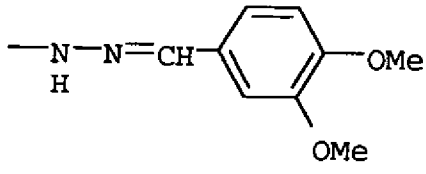
M = O, S,

R_{52} = H, C_2H_5, C_3H_7,

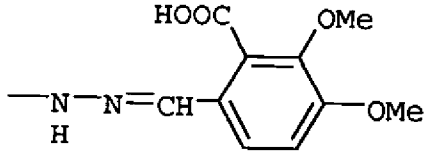
R_{53} = ammino, $-NHNH_2$, o uno dei seguenti sostituenti:



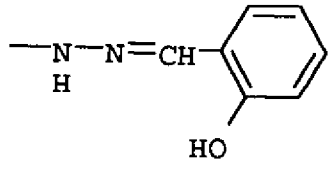
(XIA),



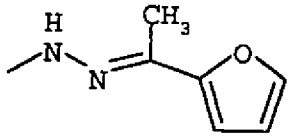
(XIB),



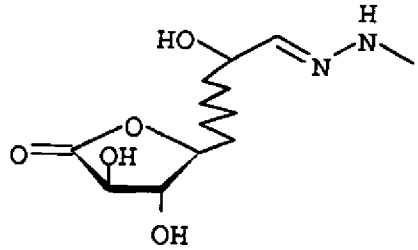
(XIC),



(XID),

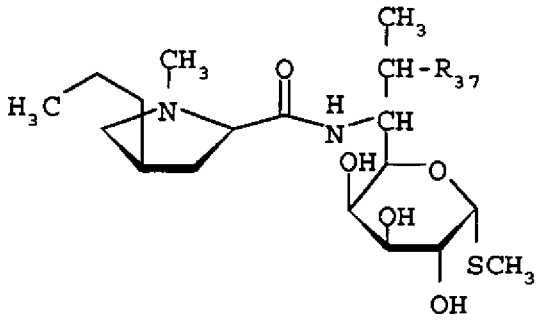


(XIE),



(XIF);

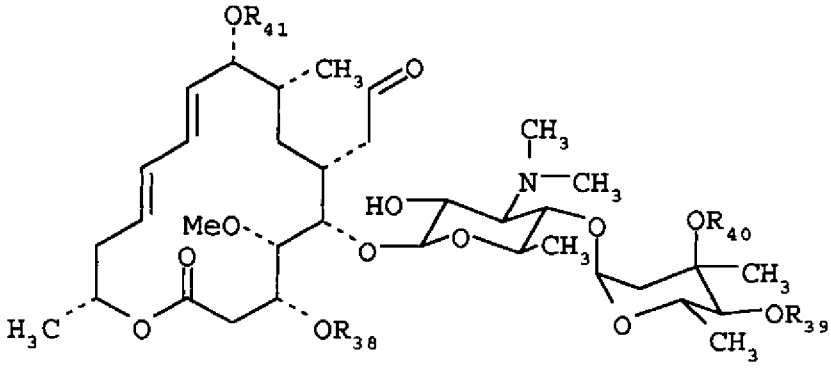
classe XII)



(XII)

in cui:
R_{37} = Cl, OH ;

classe XIIIa)



(XIIIa)

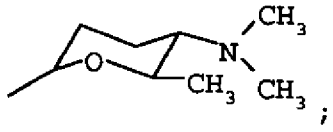
in cui:

R_{38} = H, acetile, COC_2H_5 (propionile),

R_{39} = H, propionile, COC_3H_7 (butirrile), $COCH_2CH(CH_3)_2$ (isovalerile),

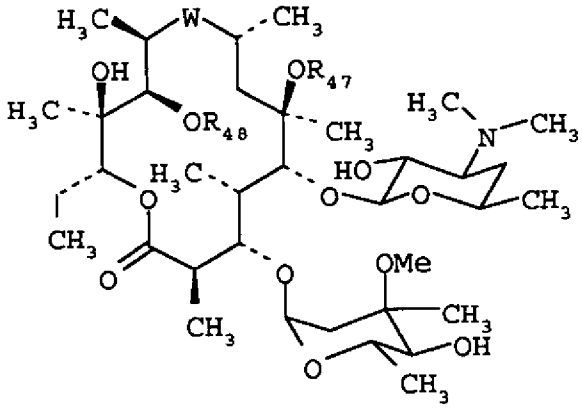
R_{40} = H, propionile,

R_{41} = H, oppure:



(XIIIaB)

classe XIIIb)



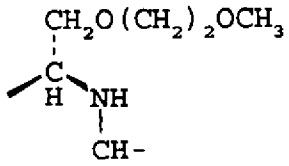
(XIIIb)

in cui:

R_{47} = H, CH_3,

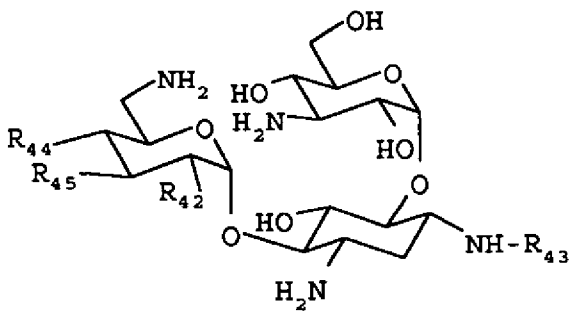
W = CO (carbonile), $-N(CH_3)CH_2-$,

R_{48} = H, oppure R_{48} assieme a W forma il radicale bivalente:



(XIIIbA)

classe XIVa)



(XIVa)

in cui:

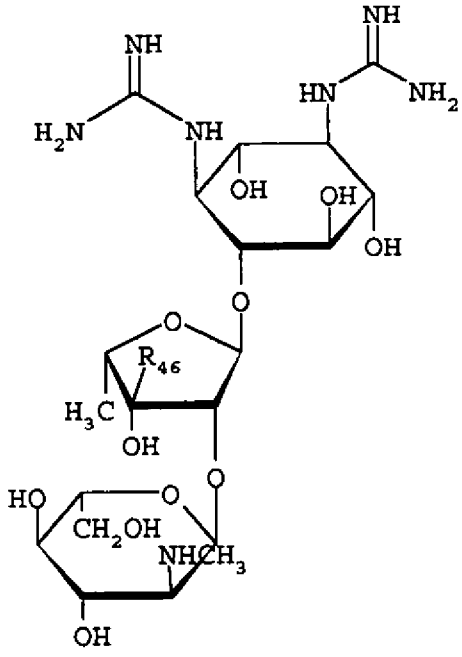
R_{42} = OH, ammino,

R_{43} = H, (R)-4-ammino-2-idrossibutirrile, (S)-4-ammino-2-idrossibutirrile,

R_{44} = H, OH,

R_{45} = H, OH;

classe XIVb)

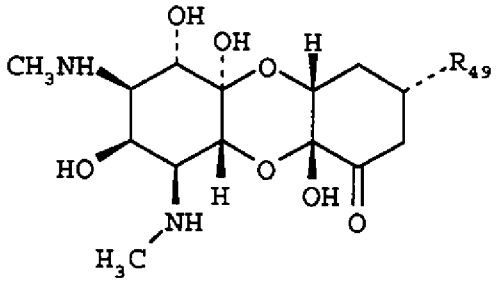


(XIVb)

in cui:

R_{46} = $-CH_2OH$; -CHO

Classe XIVc)

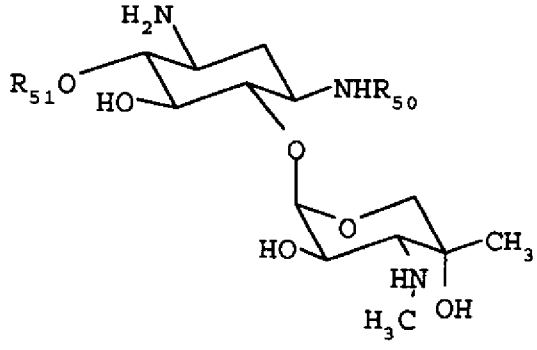


(XIVc)

in cui:

R_{49} = CH_3, C_4H_9;

classe XIVd)

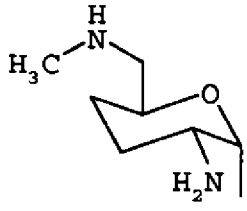


(XIVd)

in cui:

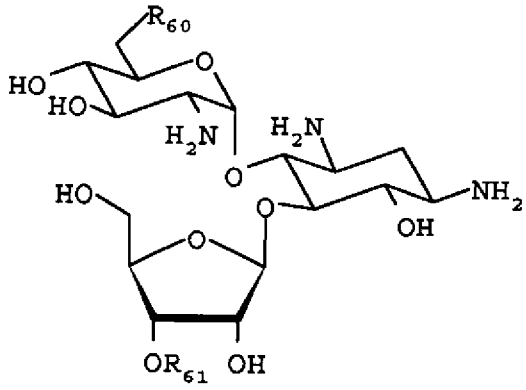
R_{50} = H, C_2H_5,

R_{51} = 3-ammino-6-(amminometil)-3,4-diidro-2H-piran-2-ile:



(XIVdA)

Classe XIVe)

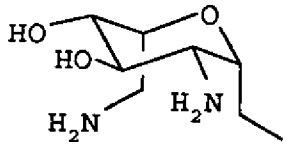


(XIVe)

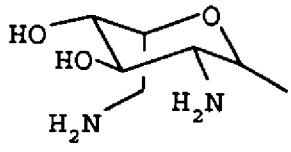
in cui:

R_{60} = OH, ammino,

R_{61} = H oppure uno dei seguenti sostituenti:

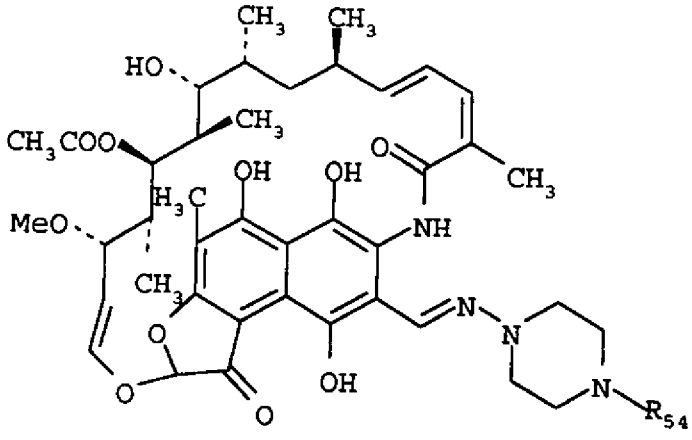


(XIVeA)



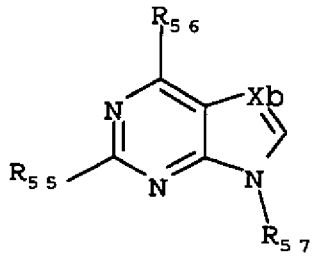
(XIVeB)

Classe XV)



in cui R_{54} = CH_3, ciclopentile;

Classe XVIa)



(XVIa)

in cui:

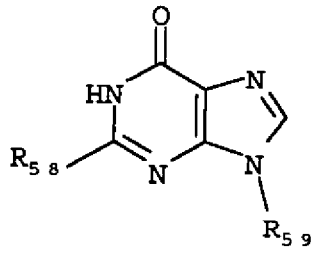
X_b = N, C,

R_{55} = H, ammino,

R_{56} = H, OH, ammino,

R_{57} è β-D-ribofuranosile o 4-acetossi-3-(acetossimetil)1-butile;

Classe XVIb)



in cui:

R_{58} = H, ammino,

R_{59} = $CH_2OCH_2CH_2OH$, $CH_2OCH(CH_2OH)CH_2OH$,

$CH_2OCH_2CH_2OCOCH(NH_2)CH(CH_3)_2$, β-D-(2,3-dideossi)ribofurano sile;

Classe XVII

Alla classe XVII appartengono i seguenti composti: O-2-ammino-2-deossi-α-D-glucopiranosil-(1→4)-O-[3-deossi-3-(metilammino)-α-D-xilopiranosil-(1→6)]-2-deossi-D-streptamina (Gentamicina A), 1-(2-idrossietil)-2-metil-5-nitroimidazolo (Metronidazolo), acido (S)-2-ammino-5-[(amminoimminometil) ammino]pentanoico (Arginina), (+)-2,2'-(etilendiimmino)di-1-butanolo (Ethambutol), 1-amminoadamantano (Amantadine), 2',3'-dideossicitidina (zalcitabine), Pirazinamide, Morfazinamide, Acetilsulfametossipirazina, Clofazimina, Cicloserina, Streptonicizid, Deossidiidrostreptomicina, Mikamicina, Rosaramicina, Carbomicina, Alexidina, Ambazone, Cloxiquin, Negamicina, Nitroxolina, Porfiromicina, Taurolidina, Tibezonium ioduro, Apramicina, Teicoplanina, Vancomicina.

Nella classe I:

quando R_1 = H, R_2 = OH, R_3 = CH_3, R_4 = H, R_5 = (IA), il composto è noto come Apiciclina,

quando R_1 = Cl, R_2 = OH, R_3 = CH_3, R_4 = H, R_5 = H, il composto é noto come Clortetraciclina ,

quando R_1 = Cl, R_2 = OH, R_3 = CH_3, R_4 = H, R_5 = CH_2OH, il composto è noto come Clomociclina,

quando R_1 = Cl, R_2 = OH, R_3 = H, R_4 = H, R_5 = H, il composto è noto come Demeclociclina,

quando R_1 = H, R_2 = H, R_3 = CH_3, R_4 = OH, R_5 = H, il

composto è noto come Doxiciclina,

quando R_1 = H, R_2 = OH, R_3 = CH_3, R_4 = H, R_5 = (IB), il composto è noto come Guameciclina,

quando R_1 = H, R_2 = OH, R_3 = CH_3, R_4 = H, R_5 = (ID), il composto è noto come Lymeciclina,

quando R_1 = Cl, R_2 = valenza libera e con il doppietto del legame C-R_3 forma un doppio legame ed R_3 é metilene, R_4 = OH, R_5 = H, il composto è noto come Meclociclina,

quando R_1 = H, R_2 = valenza libera e con il doppietto del legame C-R_3 forma un doppio legame, ed R_3 é metilene, R_4 = OH, R_5 = H, il composto è noto come Metaciclina,

quando R_1 = dimetilammino, R_2 = H, R_3 = H, R_4 = H, R_5 = H, il composto è noto come Minociclina,

quando R_1 = H, R_2 = OH, R_3 = H, R_4 = OH, R_5 = H, il composto è noto come Oxytetraciclina,

quando R_1 = H, R_2 = OH, R_3 = CH_3, R_4 = H, R_5 = (IC), il composto è noto come Pipaciclina,

quando R_1 = H, R_2 = OH, R_3 = CH_3, R_4 = H, R_5 = H, il composto è noto come Tetraciclina

quando R_1 = H, R_2 = H, R_3 = H, R_4 = H, R_5 = H, il composto è noto come Sanciclina;

nella classe II:

quando R_6 = ciclopropile, R_7= H, R_8= F, R_9 = (IIA) con M = H, R_{10} = H, X = Y = C, il composto è noto come Ciprofloxacina,

quando R_6 = ciclopropile, R_7= H, R_8= F, R_9 = (IIF), R_{10} =

Cl, X = Y = C, il composto è noto come Clinaloxacina,

quando R_6 = 4-fluorofenile, R_7= H, R_8= F, R_9 = (IID), R_{10} = H, X = Y = C, il composto è noto come Difloxacina,

quando R_6 = C_2H_5, R_7= H, R_8= F, R_9 = (IIA) con M = H, R_{10} = valenza libera, X = N, Y = C, il composto è noto come Enoxacina,

quando R_6 = ciclopropile, R_7= H, R_8= F, R_9 = (IIA) con M = C_2H_5, R_{10} = H, X = Y = C, il composto è noto come Enrofloxacina,

quando R_6 = fluoroetile, R_7= H, R_8= F, R_9 = (IIA) con M = CH_3, R_{10} = F, X = Y = C, il composto è noto come Fleroxacina,

quando R_6 con R_{10} forma il radicale bivalente (IIM), R_7= H, R_8= F, R_9 = H, , X = Y = C, il composto è noto come Flumequine,

quando R_6 = ciclopropile, R_7= CH_3, R_8= F, R_9 = (IIB), R_{10} = H, X = Y = C, il composto è noto come Grepafloxacina,

quando R_6 = etile, R_7= H, R_8= F, R_9 = (IIB), R_{10} = F, X = Y = C, il composto è noto come Lomefloxacina,

quando R_6 con R_{10} forma il radicale bivalente (IIM), R_7= H, R_8= F, R_9 = (IIE) con T_1 = OH, X = Y = C, il composto è noto come Nadifloxacina,

quando R_6 = C_2H_5, R_7= H, R_8= H, R_9 = CH_3, R_{10} = valenza libera, X = N, Y = C, il composto è noto come Acido Nalidissico,

quando R_6 = C_2H_5, R_7= H, R_8= F, R_9 =(IIA) con M = H, R_{10} =

H, X = Y = C, il composto è noto come Norfloxacina,

quando R_6 con R_{10} forma il radicale bivalente (IIN), R_7= H, R_8= F, R_9 = (IIA) con M = CH_3, X = Y = C, il composto è noto come Ofloxacina,

quando R_6 = C_2H_5, R_7= H, R_8 e R_9 formano il radicale bivalente (IIP), R_{10} = H, X = Y = C, il composto è noto come Acido Oxolinico,

quando R_6 con R_{10} forma il radicale bivalente (IIO), R_7= H, R_8= F, R_9 = (IIH), X = Y = C, il composto è noto come Pazufloxacin,

quando R_6 = etile, R_7= H, R_8= F, R_9 = (IIA) con M =CH_3, R_{10} = H, X = Y = C, il composto è noto come Pefloxacina,

quando R_6 = C_2H_5, R_7= H, R_8= valenza libera, R_9 = (IIA) con M = H, R_{10} = valenza libera, X = Y = N, il composto è noto come Acido Pipemidico,

quando R_6 = C_2H_5, R_7= H, R_8= valenza libera, R_9 = (IIE) con T_1 = H, R_{10} = valenza libera, X = Y = N, il composto è noto come Acido Piromidico,

quando R_6 con R_{10} forma il radicale bivalente (IIQ), R_7= H, R_8= F, R_9 = (IIA) con M = CH_3, X = Y = C, il composto è noto come Rufloxacina,

quando R_6 = ciclopropile, R_7= ammino, R_8= F, R_9 = (IIC), R_{10} = F, X = Y = C, il composto è noto come Sparfloxacina,

quando R_6 = 2,4-difluorofenile, R_7= H, R_8= F, R_9 = (IIF), R_{10} = valenza libera, X = N, Y = C, il composto è noto come

Tosufloxacina,

quando R_6 = 2,4-difluorofenile, R_7= H, R_8= F, R_9 = (IIG), R_{10} = valenza libera, X = N, Y = C, il composto è noto come Trovafloxacina,

quando R_6 = ciclopropile, R_7= H, R_8= F, R_9 = (IID, R_{10} = H, X = Y = C, il composto è noto come Danofloxacina,

quando R_6 = 4-fluorofenile, R_7= H, R_8= F, R_9 = (IIA) con M = H, R_{10} = H, X = Y = C, il composto è noto come Sarafloxacina;

nella classe IIIa:

quando R_{11} = H, R_{12}= Cl, R_{13} = ammino, R_{14} = fenile, Z = S, il composto è noto come Cefaclor,

quando R_{11} = H, R_{12}= CH_3, R_{13} = ammino, R_{14} = 4-idrossifenile, Z = S, il composto è noto come Cefafroxil,

quando R_{11} = H, R_{12}=(IIIaB), R_{13} = ammino, R_{14} = 4-idrossifenile, Z = S, il composto è noto come Cefatrizina,

quando R_{11} = H, R_{12}=(IIIaC), R_{13} =(IIIaD), R_{14} = 4-idrossifenile, Z = S, il composto è noto come Cefpiramide,

quando R_{11} = H, R_{12}= 2-propenile, R_{13} = ammino, R_{14} = 4-idrossifenile, Z = S, il composto è noto come Cefprozil,

quando R_{11} = H, R_{12}= CH_3, R_{13} = ammino, R_{14} = (IIIaE), Z = S, il composto è noto come Cefroxadine,

quando R_{11} = H, R_{12}= CH_3, R_{13} = ammino, R_{14} = fenile, Z = S, il composto è noto come Cephalexin,

quando R_{11} = H, R_{12}= CH_3, R_{13} =(IIIaF) con T_2 = CH_3, R_{14} =

fenile, Z = S, il composto è noto come Cephaloglycin,

quando R_{11} = H, R_{12}= CH_3, R_{13} = ammino, R_{14} = (IIIaE), Z = S, il composto è noto come Cephadrine,

quando R_{11} = H, R_{12}= Cl, R_{13} = ammino, R_{14} = fenile, Z = C, il composto è noto come Loracarbef,

quando R_{11} =(IIIaF) con T_2 = tert-butile, R_{12}= CH_3, R_{13} = ammino, R_{14} = fenile, Z = S, il composto è noto come Pivcefalexin,

quando R_{11} = H, R_{12}= (IIIaC), R_{13} = OH, R_{14} = fenile, Z = S, il composto è noto come Cefamandole;

nella classe IIIb:

quando R_{15} = $(CH_3)_3CCOOCH_2OCO$-, R_{16}= NH_2COOCH_2-, R_{17} = C_2H_5, X = CH, Y = C, il composto è noto come Cefcapene Pivoxil,

quando R_{15} = COO^-, R_{16}= (IIIbL), R_{17} = metossile, X = Y = N, il composto è noto come Cefclidin,

quando R_{15} = COOH, R_{16}= -CH=CH_2, R_{17} = OH, X = N, Y = C, il composto è noto come Cefdinir,

quando R_{15} = COOH, R_{16}= (IIIbA), R_{17} = OCH_3, X = N, Y = C, il composto è noto come Cefditoren,

quando R_{15} = COO^-, R_{16}= (IIIbM), R_{17} = OCH_3, X = N, Y = C, il composto è noto come Cefepime,

quando R_{15} = COOH, R_{16}=CH_3, R_{17} = OCH_3, X = N, Y = C, il composto è noto come Cefetamet,

quando R_{15} = COOH, R_{16}= -CH=CH_2, R_{17} = -OCH_2OCOOH, X = N, Y = C, il composto è noto come Cefixime,

quando R_{15} = COOH, R_{16}= (IIIbC), R_{17} = OCH_3, X = N, Y = C, il composto è noto come Cefmenoxime,

quando R_{15} = COO^-, R_{16}= (IIIbN), R_{17} = OCH_3, X = Y = N, il composto è noto come Cefozopran,

quando R_{15} = $(CH_3)_2CHOCOOCH(CH_3)OCO-$, R_{16}= C_2H_5, R_{17} = OCH_3, X = N, Y = C, il composto è noto come Cefpodoxime Proxetil,

quando R_{15} = COOH, R_{16}= (IIIbD), R_{17} = OCH_3, X = N, Y = C, il composto è noto come Cefteram,

quando R_{15} = COOH, R_{16}= H, R_{17} = $-CH_2COOH$, X = CH, Y = C, il composto è noto come Ceftibuten,

quando R_{15} = COOH, R_{16}= (IIIbH), R_{17} = OCH_3, X = N, Y = C, il composto è noto come Ceftriaxone,

quando R_{15} = COOH, R_{16}= (IIIbE), R_{17} = OCH_3, X = N, Y = C, il composto è noto come Cefuzonam,

quando R_{15} = COOH, R_{16}= (IIIbF), R_{17} = OCH_3, X = N, Y = C, il composto è noto come Cefodizime,

quando R_{15} = COOH, R_{16}= CH_3COOCH_2-, R_{17} = OCH_3, X = N, Y = C, il composto è noto come Cefotaxime,

quando R_{15} = COOH, R_{16}= (IIIbG), R_{17} = OCH_3, X = N, Y = C, il composto è noto come Ceftiofur;

nella classe IIIc :

quando R_{18} = (IIIcD), R_{19} = (IIIcH), il composto è noto come Cefotiam,

quando R_{18} = (IIIcE), R_{19} = H, il composto è noto come Ceftizoxime,

quando R_{18} = (IIIcF), R_{19} = (IIIcN), il composto è noto come Cefazolin,

quando R_{18} = (IIIcG), R_{19} = (IIIcM), il composto è noto come Ceforanide,

quando R_{18} = (IIIcA), R_{19} = (IIIcL), il composto è noto come Cefminox,

quando R_{18} = (IIIcB), R_{19} = CH_3COOCH_2-, il composto è noto come Cephalosporin C;

Nella Classe IVa:

quando R_{20} = (IVaF) e R_{21} = H, il composto è noto come Amdinocillina,

quando R_{20} = (IVaF) e R_{21} = (IiaF) con T_2 = tert-butile, il composto è noto come Amdinocillina Pivoxil,

quando R_{20} = (IVaA) e R_{21} = H, il composto è noto come Amoxicillina,

quando R_{20} = (IVaB) e R_{21} = H, il composto è noto come Ampicillina,

quando R_{20} = (IVaM) e R_{21} = H, il composto è noto come Apalcillina,

quando R_{20} = (IVaG) e R_{21} = H, il composto è noto come Aspoxicillina,

quando R_{20} = (IVaB) e R_{21} = $-CH(CH_3)OCOOC_2H_5$, il composto è noto come Bacampicillina,

quando R_{20} = (IVaE) e R_{21} = H, il composto è noto come Cyclacillina,

quando R_{20} = (IVaC) e R_{21} = H, il composto è noto come Epicillina,

quando R_{20} = (IVaC) e R_{21} = H, il composto è noto come Hetacillina,

quando R_{20} = (IVaC) e R_{21} = (IvaS), il composto è noto come Lenampicillina,

quando R_{20} = (IVa) e R_{21} = H, il composto è noto come Mezlocillina,

quando R_{20} = (IVaD) e R_{21} = (IVaR), il composto è noto come Penethamate Hydroiodide,

quando R_{20} = (IVaP) e R_{21} = H, il composto è noto come Penicillina N,

quando R_{20} = (IVaB) e R_{21} = (IiaF) con T_2 = tert-butile, il composto è noto come Pivampicillina,

quando R_{20} = (IVaN) e R_{21} = H, il composto è noto come Quinacillina,

quando R_{20} = (IVaB) e R_{21} = (IVaU), il composto è noto come Sultamicillina,

quando R_{20} = (IVaB) e R_{21} = (IVaT), il composto è noto come Talampicillina;

nella classe IVb:

quando R_{22} = CH_3, R_{23} = (IVbA), il composto è noto come Meropenem,

quando R_{22} = H, R_{23} = (IVbC), il composto è noto come Panipenem,

quando R_{22} = H, R_{23} = (IVbD), il composto è noto come Imipenem;

nella classe IVc:

quando R_{33} = CH_3, R_{34} = CH_3, R_{35} = H, R_{36} = CH_3, il composto è noto come Aztreonam,

quando R_{33} = H, R_{34} = H, R_{35} = $-CH_2OCONH_2$, R_{36} =H, il composto è noto come Carumonam,

nella classe V:

quando R_{24} = Br, il composto è noto come Brodimoprim,

quando R_{24} = OCH_3, il composto è noto come Trimetoprim,

quando R_{24} = $CH_3OCH_2CH_2O-$, il composto è noto come Tetroxoprim;

nella classe VI:

quando R_{25} = (VID) il composto è noto come Furaltadone,

quando R_{25} = (VIC) il composto è noto come Furazolium chloride,

quando R_{25} = (VIE) il composto è noto come Nifurfoline,

quando R_{25} = (VIA) il composto è noto come Nifurpirinol,

quando R_{25} = (VIB) il composto è noto come Nifurprazine;

nella classe VII:

quando R_{26} = H, il composto è noto come Sulfanilammide,

quando R_{26} = benzoile, il composto è noto come Sulfabenzamide,

quando R_{26} = acetile, il composto è noto come Sulfacetamide,

quando R_{26} = 3-metil-2-butenoile, il composto è noto come Sulfadicramide,

quando R_{26} = carbamoile, il composto è noto come Sulfanilylurea,

quando R_{26} = $NH_2C(S)$-, il composto è noto come Sulfathiourea,

quando R_{26} = 2-piridinile, il composto è noto come Sulfapyridine,

quando R_{26} = pirazinile, il composto è noto come Sulfapyrazine,

quando R_{26} = 2-pirimidinile, il composto è noto come Suilfadiazina,

quando R_{26} = 2-tiazolile, il composto è noto come Sulfathiazole,

quando R_{26} = salicil-4-ile, il composto è noto come acido 4-sulfanilamido salicilico,

quando R_{26} = 6-cloro-piridazinil-3-ile, il composto è noto come Sulfachloropyridazine,

quando R_{26} = 1-etil-1,2-diidro-2-osso-pirimidin-4-ile, il composto è noto come Sulfacytine,

quando R_{26} = 5,6-dimetossi-pirimidin-4-ile, il composto è noto come Sulfadoxina,

quando R_{26} = 2,6-dimetossi-pirimidin-4-ile, il composto è noto come Sulfadimetoxina,

quando R_{26} = 4-metil-pirimidin-2-ile, il composto è noto come Sulfamerazina,

quando R_{26} = 5-metossi-pirimidin-2-ile, il composto è noto come Sulfameter,

quando R_{26} = 4,6-dimetil-pirimidin-2-ile, il composto è noto come Sulfametazina

quando R_{26} = 6-metossi-2-metil-pirimidin-4-ile, il composto è noto come Sulfametomidina,

quando R_{26} = 5-metil-pirimidin-2-ile, il composto è noto come Sulfaperine,

quando R_{26} = 2,6-dimetilpirimidin-4-ile, il composto è noto come Sulfisomidine,

quando R_{26} = 3-metossi-pirazin-2-ile, il composto è noto come Sulfalene,

quando R_{26} = 6-metossi-piridazin-3-ile, il composto è noto come Sulfametossipiridazina,

quando R_{26} = 4,6-dietil-1,3,5-triazin-2-ile, il composto è noto come Sulfasymazine,

quando R_{26} = 5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-ile, il composto è noto come Sulfaethidolo,

quando R_{26} = 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ile, il composto è noto come Sulfamethizolo,

quando R_{26} = 4-metossi-1,2,5-tiadiazol-3-ile, il composto è noto come Sulfametrole,

quando R_{26} = 4-metil-tiazol-2-ile, il composto è noto come Sulfametiltiazolo,

quando R_{26} = 3-metil-isotiazol-5-ile, il composto è noto

come Sulfasomizole,

quando R_{26} = 4,5-dimetil-ossazol-2-ile, il composto è noto come Sulfamoxolo,

quando R_{26} = 3,4-dimetil-isossazol-5-ile, il composto è noto come Sulfisoxazole,

quando R_{26} = 4,5-dimetil-2-ossazolilamminoimminometil, il composto è noto come Sulfaguanole,

quando R_{26} = 5-metil-isossazol-3-ile, il composto è noto come Sulfamethoxazole,

quando R_{26} = 1-fenil-1H-pirazol-5-ile, il composto è noto come Sulfaphenazole,

quando R_{26} = 4-metilammino sulfonilfenile, il composto è noto come 4'-(metilsulfamoil)sulfanilanilide,

quando R_{26} = 4-amminosulfonilfenile, il composto è noto come N^4 sulfanilylsulfanilamide,

quando R_{26} = 3,4-dimetilbenzoile, il composto è noto come N-sulfanil-3,4-xylamide,

quando R_{26} = 4-isopropossibenzoile, il composto è noto come Sulfaproxyline;

nella classe VIII:

quando R_{27} = H, R_{28} = 2,4-diammino-6-carbossifenile, il composto è noto come Sulfachrysoidine,

quando R_{27} = H, R_{28} = 2,4-diamminofenile, il composto è noto come Sulfamidochrysoidine,

quando R_{27} = 4,6-dimetil-pirimidin-2-ile, R_{28} = 3-

carbossi-4-idrossifenile, il composto è noto come Salazo suladimidine;

nella classe IX:

quando R_{29} = OH, R_{30} = COOH, il composto è noto come acido p-Amminosalicilico,

quando R_{29} = OH, R_{30} = idrazinocarbonile, il composto è noto come p-Amminosalicilidrazide,

quando R_{29} = OH, R_{30} = fenossicarbonile, il composto è noto come Fenilamminosalicilato,

quando R_{29} = H, R_{30} = 4-(ammino)fenilsulfinile, il composto è noto come 4,4'-Sulfinildianilina;

nella classe X:

quando R_{31} = ammino, R_{32} = 4-(idrossietilammino)fenile, il composto è noto come 2-p-Sulfanililanilinoetanolo,

quando R_{31} = ammino, R_{32} = $-N=C(NH_2)_2$, il composto è noto come Sulfaguanidina,

quando R_{31} = NH_2-CH_2-, R_{32} = ammino, il composto è noto come Mafenide,

quando R_{31} = benzilammino, R_{32} = ammino, il composto è noto come Benzilsulfamide,

quando R_{31} = ammino, R_{32} = 4-(carbossimetilammino)fenile, il composto è noto come Acediasulfone,

quando R_{31} = ammino, R_{32} = 4-(ammino)fenile, il composto è noto come Dapsone,

quando R_{31} = ammino, R_{32} = 4-(carbossipropionilammino)

fenile, il composto è noto come Succisulfone,

quando R_{31} = ammino, R_{32} = 4-(amminometil)fenile, il composto è noto come p-Sulfanililbenzilammina,

quando R_{31} = ammino, R_{32} = 2-ammino-tiazol-5-ile, il composto è noto come Tiazolsulfone;

nella classe XI:

quando R_{52} = C_2H_5, R_{53} = ammino, M = S, il composto è noto come Ethionamide,

quando R_{52} = H, R_{53} = $-NHNH_2$, M = O, il composto è noto come Isoniazide,

quando R_{52} = C_3H_7, R_{53} = ammino, M = S, il composto è noto come Protionamide,

quando R_{52} = H, R_{53} = (XIA), M = O, il composto è noto come Sulfoniazide,

quando R_{52} = H, R_{53} = (XIB), M = O, il composto è noto come Verazide,

quando R_{52} = H, R_{53} = (XIC), M = O, il composto è noto come Opinazide,

quando R_{52} = H, R_{53} = (XID), M = O, il composto è noto come Salinazide,

quando R_{52} = H, R_{53} = (XIE), M = O, il composto è noto come Furonazide,

quando R_{52} = H, R_{53} = (XIF), M = O, il composto è noto come Glyconiazide;

nella classe XII:

quando R_{37} = Cl, il composto è noto come Clindamicina,

quando R_{37} = OH, il composto è noto come Lincomicina;

nella classe XIIIa :

quando R_{38} = acetile, R_{39} = isovalerile, R_{40} = H, R_{41} = H, il composto è noto come Josamicina,

quando R_{38} = propionile, R_{39} = propionile, R_{40} = H, R_{41} = H, il composto è noto come Midecamycin A_1,

quando R_{38} = H, R_{39} = butirrile, R_{40} = propionile, R_{41} = H, il composto è noto come Rokitamycin,

quando R_{38} = H, R_{39} = H, R_{40} = H, R_{41} =(XIIIaB), il composto è noto come Spiramycin I,

quando R_{38} = acetile, R_{39} = H, R_{40} = H, R_{41} = (XIIIaB), il composto è noto come Spiramycin II,

quando R_{38} = propionile, R_{39} = H, R_{40} = H, R_{41} = (XIIIaB), il composto è noto come Spiramycin III,

quando R_{38} = H, R_{39} = isovalerile, R_{40} = H, R_{41} = H, il composto è noto come Leucomicina;

nella classe XIIIb:

quando R_{47} = H, R_{48} = H, W = $-N(CH_3)CH_2-$, il composto è noto come Azithromycin,

quando R_{47} = CH_3, R_{48} = H, W = carbonile, il composto è noto come Clarithromycin,

quando R_{47} = H, R_{48} = H, W = carbonile, il composto è noto come Erythromycin,

quando R_{47} = H, R_{48} e W formano assieme (XIIIbA), il

composto è noto come Dirithromycin;

nella classe XIVa:

quando R_{42} = OH, R_{43} = (S)-4-ammino-2-idrossibutirrile, R_{44} = OH, R_{45} = OH, il composto è noto come Amikacin,

quando R_{42} = ammino, R_{43} = (R)-4-ammino-2-idrossi butirrile, R_{44} = H, R_{45} = H, il composto è noto come Arbekacin,

quando R_{42} = ammino, R_{43} = H, R_{44} = H, R_{45} = H, il composto è noto come Dibekacin,

quando R_{42} = ammino, R_{43} = H, R_{44} = OH, R_{45} = H, il composto è noto come Tobramycin;

nella classe XIVb:

quando R_{46} = $-CH_2OH$, il composto è noto come Dihydrostreptomycin,

quando R_{46} = -CHO, il composto è noto come Streptomycin;

nella classe XIVc:

quando R_{49} = CH_3, il composto è noto come Spectinomycin,

quando R_{49} = C_4H_9, il composto è noto come Trospectomycin;

nella classe XIVd:

quando R_{50} = H, R_{51} = (XIVdA), il composto è noto come Micronomicin,

quando R_{50} = C_2H_5, R_{51} = 3-ammino-6-(amminometil)-3,4-diidro-2H-piran-2-ile, il composto è noto come Netilmicin,

quando R_{50} = H, R_{51} = 3-ammino-6-(amminometil)-3,4-diidro-2H-piran-2-ile, il composto è noto come Sisomicin;

nella classe XIVe:

quando R_{60} = ammino, R_{61} = (XIVeA) il composto è noto come Neomycin,

quando R_{60} = OH, R_{61} = (XIVeB) il composto è noto come Paromycin,

quando R_{60} = ammino, R_{61} = H, il composto è noto come Ribostamycin,

nella classe XV:

quando R_{54} = CH_3, il composto è noto come Rifampin,

quando R_{54} = ciclopentile, il composto è noto come Rifapentine;

nella classe XVIa:

quando X_b = N, R_{55} = H, R_{56} = OH, R_{57} = β-D-ribofuranosile, il composto è noto come Inosina,

quando X_b = N, R_{55} = ammino, R_{56} = H, R_{57} = 4-acetossi-3-(acetossimetil)1-butile, il composto è noto come Famciclovir,

quando X_b = C, R_{55} = H, R_{56} = ammino, R_{57} = β-D-ribo furanosile, il composto è noto come Tubercidin;

nella classe XVIb:

quando R_{58} = H, R_{59} = β-D-(2,3-dideossi)ribo furanosile, il composto è noto come Didanosine,

quando R_{58} = ammino, R_{59} = $CH_2OCH_2CH_2OH$, il composto è noto come Acyclovir,

quando R_{58} = ammino, R_{59} = $CH_2OCH_2CH_2OCOCH(NH_2)CH(CH_3)_2$, il composto è noto come Valacyclovir,

quando R_{58} = ammino, R_{59} = $CH_2OCH(CH_2OH)CH2OH$, il composto è noto come Gancyclovir,

Preferiti sono i seguenti composti:

nella classe I :

quando R_1 = H, R_2 = H, R_3 = CH_3, R_4 = OH, R_5 = H, il composto è noto come Doxiciclina,

quando R_1 = H, R_2 = OH, R_3 = H, R_4 = OH, R_5 = H, il composto è noto come Oxytetraciclina,

quando R_1 = H, R_2 = OH, R_3 = CH_3, R_4 = H, R_5 = H, il composto è noto come Tetraciclina;

nella classe II:

quando R_6 = ciclopropile, R_7= H, R_8= F, R_9 = (IIA) con M = H, R_{10} = H, X = Y = C, il composto è noto come Ciprofloxacina,

quando R_6 = C_2H_5, R_7= H, R_8= H, R_9 = CH_3, R_{10} = valenza libera, X = N, Y = C, il composto è noto come Acido Nalidissico,

quando R_6 = C_2H_5, R_7= H, R_8= F, R_9 =(IIA) con M = H, R_{10} = H, X = Y = C, il composto è noto come Norfloxacina,

quando R_6 con R_{10} forma il radicale bivalente (IIN), R_7= H, R_8= F, R_9 = (IIA) con M = CH_3, X = Y = C, il composto è noto come Ofloxacina;

nella classe IIIa:

quando R_{11} = H, R_{12}= Cl, R_{13} = ammino, R_{14} = fenile, Z = S, il composto è noto come Cefaclor,

quando R_{11} = H, R_{12}= CH_3, R_{13} = ammino, R_{14} = fenile, Z = S,

il composto è noto come Cephalexin,

quando R_{11} = H, R_{12}= (IIIaC), R_{13} = OH, R_{14} = fenile, Z = S, il composto è noto come Cefamandole;

nella classe IIIb:

quando R_{15} = COOH, R_{16}= etenile, R_{17} = $-OCH_2OCOOH$, X = N, Y = C, il composto è noto come Cefixime,

quando R_{15} = $(CH_3)_2CHOCOOCH(CH_3)OCO-$, R_{16}= C_2H_5, R_{17} = OCH_3, X = N, Y = C, il composto è noto come Cefpodoxime Proxetil,

quando R_{15} = COOH, R_{16}= (IIIbF), R_{17} = OCH_3, X = N, Y = C, il composto è noto come Cefodizime;

nella classe IIIc:

quando R_{18} = (IIIcF), R_{19} = (IIIcN), il composto è noto come Cefazolin;

nella classe IVa:

quando R_{20} = (IVaA) e R_{21} = H, il composto è noto come Amoxicillina,

quando R_{20} = (IVaB) e R_{21} = H, il composto è noto come Ampicillina,

quando R_{20} = (IVaM) e R_{21} = H, il composto è noto come Apalcillina;

nella classe IVb:

quando R_{22} = H, R_{23} = (IVbD), il composto è noto come Imipenem;

nella classe IVc:

quando R_{33} = CH_3, R_{34} = CH_3, R_{35} = H, R_{36} = CH_3, il composto

è noto come Aztreonam;

nella classe V:

quando R_{24} = OCH_3, il composto è noto come Trimetoprim;

nella classe VI:

quando R_{25} = (VIE) il composto è noto come Nifurfoline;

nella classe VII:

quando R_{26} = 5-metil-isossazol-3-ile, il composto è noto come Sulfamethoxazole;

nella classe X:

quando R_{31} = ammino, R_{32} = 4-(ammino)fenile, il composto è noto come Dapsone;

nella classe XI:

quando R_{52} = C_2H_5, R_{53} = ammino, M = S, il composto è noto come Ethionamide;

quando R_{52} = H, R_{53} = $-NHNH_2$, M = O, il composto è noto come Isoniazide,

nella classe XIIIb:

quando R_{47} = H, R_{48} = H, W = $-N(CH_3)CH_2-$, il composto è noto come Azithromycin,

quando R_{47} = H, R_{48} = H, W = carbonile, il composto è noto come Erythromycin,

quando R_{47} = CH_3, R_{48} = H, W = carbonile, il composto è noto come Clarithromycin;

nella classe XIVa:

quando R_{42} = OH, R_{43} = (S)-4-ammino-2-idrossibutirrile, R_{44}

= OH, R_{45} = OH, il composto è noto come Amikacin,

quando R_{42} = ammino, R_{43} = H, R_{44} = OH, R_{45} = H, il composto è noto come Tobramycin;

nella classe XIVb:

quando R_{46} = -CHO, il composto è noto come Streptomycin;

nella classe XIVc:

quando R_{49} = CH_3, il composto è noto come Spectinomycin;

nella classe XIVd:

quando R_{50} = C_2H_5, R_{51} = 3-ammino-6-(amminometil)-3,4-diidro-2H-piran-2-ile, il composto è noto come Netilmicin;

nella classe XIVe:

quando R_{60} = ammino, R_{61} = (XIVeA) il composto è noto come Neomycin,

nella classe XV:

quando R_{54} = CH_3, il composto è noto come Rifampin,

nella classe XVIa:

quando X_b = N, R_{55} = H, R_{56} = OH, R_{57} = β-D-ribofuranosile, il composto è noto come Inosina,

quando X_b = N, R_{55} = ammino, R_{56} = H, R_{57} = 4-acetossi-3-(acetossimetil)1-butile, il composto è noto come Famciclovir,

nella classe XVIb:

quando R_{58} = H, R_{59} = β-D-(2,3-dideossi)ribo furanosile, il composto è noto come Didanosine,

quando R_{58} = ammino, R_{59} = $CH_2OCH_2CH_2OH$, il composto è noto come Acyclovir,

quando R_{58} = ammino, R_{59} = $CH_2OCH_2CH_2OCOCH(NH_2)CH(CH_3)_2$, il composto è noto come Valacyclovir,

quando R_{58} = ammino, R_{59} = $CH_2OCH(CH_2OH)CH2OH$, il composto è noto come Gancyclovir;

nella classe XVII:

O-2-ammino-2-deossi-α-D-glucopiranosil-(1→4)-O-[3-deossi-3-(metilammino)-α-D-xilopiranosil-(1→6)]-2-deossi-D-streptamina (Gentamicina A), acido (S)-2-ammino-5-[(amminoimminometil) ammino]pentanoico (Arginina), (+)-2,2'-(etilendiimmino)di-1-butanolo (Ethambutol), 1-ammino adamantano (Amantadine), 2',3'-dideossicitidina (zalcitabine), Pirazinamide, Morfazinamide, Teicoplanina, Vancomicina, Metronidazolo.

Costituisce un oggetto dell'invenzione anche i composti di sali nitrati di agenti antimicrobici, preferibilmente di antivirali, antifungini ed antibatterici, o loro composizioni farmaceutiche, per la preparazione di medicamenti, escludendo i sali nitrati di Eritromicina, Isoniazide, Pirazinamide, Metronidazolo, Aciclovir.

Nei sali o relative composizioni secondo la presente invenzione possono utilizzarsi anche uno o più isomeri (anche gli isomeri ottici) quando sono possibili, dei composti sopra descritti.

I sali nitrati secondo la presente invenzione contengono almeno una mole di ione nitrato/mole di composto.

Preferibilmente il rapporto moli di ione nitrato/moli di precursore é unitario. Si ottengono sali con rapporto molare superiore quando nella molecola sono presenti più gruppi amminici sufficientemente basici da poter essere salificati.

I sali della presente invenzione sono formulati nelle corrispondenti composizioni farmaceutiche secondo le tecniche ben note nel ramo, unitamente agli usuali eccipienti; si veda ad esempio il volume "Remington's Pharmaceutical Sciences 15a Ed."

I precursori dei sali appartenenti alle classi sopra menzionate si preparano secondo i metodi descritti nel Merck Index 14a Ed., qui integralmente incorporato per riferimento.

I sali nitrati dei composti antibatterici si preparano con metodi seguenti.

Se la sostanza da salificare é disponibile come base libera solubile in un solvente organico, che preferibilmente non contiene gruppi ossidrilici, ad esempio acetonitrile, acetato di etile, tetraidrofurano ecc., il sale viene preparato sciogliendo la sostanza nel solvente ad una concentrazione preferibilmente uguale o superiore al 10% p/v, aggiungendo la quantità di acido nitrico concentrato corrispondente alle moli di gruppi amminici salificabili presenti nel composto. L'acido nitrico é preferibilmente diluito nel medesimo solvente. Preferibilmente durante e dopo l'aggiunta si raffredda a temperature comprese tra 0°C e 20°C.

Il prodotto viene generalmente recuperato per filtrazione e lavato con il solvente.

Se invece la sostanza é poco solubile, oppure é disponibile nella forma di un sale poco solubile nei solventi sopra menzionati, si possono impiegare le corrispondenti miscele con solventi ossidrilati. Esempi di tali solventi sono alcool metilico, alcool etilico ed acqua. La precipitazione del sale nitrato può venire accellerata diluendo poi la miscela così ottenuta, dopo l'aggiunta di acido nitrico con un solvente apolare.

Se il prodotto di partenza é salificato con acido cloridrico é possibile preparare il sale nitrato aggiungendo direttamente alla soluzione del composto argento nitrato. Dopo aver filtrato il cloruro di argento, la soluzione viene concentrata e raffreddata per recuperare il sale nitrato.

Se il prodotto di partenza é un sale, si può anche liberare la base corrispondente per trattamento con una soluzione satura di bicarbonato o carbonato sodico o potassico, oppure con una soluzione diluita di sodio o potassio idrossido. La base viene poi estratta con un adatto solvente organico (ad es. solventi alogenati, esteri, eteri), che viene poi essiccato. Si evapora la soluzione organica e si procede secondo i metodi di preparazione precedenti, sciogliendo la base in acetonitrile o negli altri solventi sopra menzionati.

I composti e composizioni della presente invenzione possono essere utilizzati per applicazioni sistemiche, ad esempio possono essere somministrati per via orale con formulazioni note nell'arte quali ad esempio compresse o capsule, o per via parenterale, come ad es. per somministrazione endovenosa o intramuscolare in formulazioni in soluzione fisiologica sterile apirogena, eventualmente aggiunta di altri eccipienti noti nell'arte.

È possibile utilizzare i sali nitrati della presente invenzione per applicazioni topiche, nella forma di gel o creme, o per via aerosol (inalatoria).

Come detto, i composti dell'invenzione trovano applicazione nella terapia delle medesime patologie per le quali vengono usati gli agenti antimicrobici precursori. Tuttavia poichè i prodotti dell'invenzione mostrano una attività migliorata, essi possono essere usati anche a dosi inferiori. Questo è vantaggioso in quanto consente di evitare gli effetti collaterali sopra indicati per i precursori.

I seguenti esempi vengono dati al solo scopo di illustrare l'invenzione e non costituiscono una limitazione della medesima.

ESEMPI

Esempi preparativi

ESEMPIO 1

Preparazione del sale Cefalexina nitrato

Una soluzione di Cefalexina cloridrato (3 g, 13,02 mmoli) in una miscela di acetonitrile (150 ml) e tetraidrofurano (150 ml) è trattata con argento nitrato (2,22 g, 13,06 mmoli) al riparo dalla luce. Si lascia sotto agitazione per 30 minuti a temperatura ambiente, quindi si filtra il cloruro di argento e la soluzione viene concentrata a pressione ridotta fino a metà del volume iniziale. Si aggiunge etere etilico (100 ml) e, dopo raffreddamento a 5 °C, si filtra il solido ottenuto. Dopo essiccamento si ottengono 4,3 g di Cefalexina sale nitrato come solido amorfo. Resa 80%.

Analisi elementare per $C_{16}H_{18}N_4O_7S$

Calcolato % : C 46,83; H 4,42; N 13,65; S 7,81

Trovato % : C 46,81; H 4,44; N 13,63; S 7,80

ESEMPIO 2

Preparazione del sale Clindamicina nitrato

Il composto viene preparato partendo da una soluzione di Clindamicina cloridrato (3 g, 6,5 mmoli) in etanolo (100 ml) per aggiunta di argento nitrato (1,12 g, 6,59 mmoli) e seguendo la procedura riportata nell'esempio 1. Si ottiene il sale nitrato della Clindamicina come solido amorfo. Resa 70%.

Analisi elementare per $C_{18}H_{34}ClN_3O_8S$:

Calcolato % : C 44,30; H 7,02; Cl 7,26; N 8,61; S 6,57

Trovato % : C 44,32; H 7,03; Cl 7,23; N 8,62; S 6,55

ESEMPIO 3

Preparazione del sale Amoxicillina nitrato

Il composto viene preparato partendo da una soluzione di Amoxicillina cloridrato (2 g, 4,98 mmoli) in miscela di acetonitrile (80 ml)/tetraidrofurano (80 ml) per aggiunta di argento nitrato (0,850 g, 5,0 mmoli), seguendo poi la procedura riportata nell'esempio 1. Si ottiene Amoxicillina nitrato come solido amorfo. Resa 78%.

Analisi elementare per $C_{16}H_{20}N_4O_8S$:

Calcolato % : C 44,86; H 4,71; N 13,08; S 7,48

Trovato % : C 44,89; H 4,74; N 13,11; S 7,45

ESEMPIO 4

Preparazione del sale Tetraciclina nitrato

Il composto viene preparato partendo da una soluzione di Tetraciclina cloridrato (2 g, 4,16 mmoli) in metanolo (100 ml) aggiungendo argento nitrato (0,71 g, 4,17 g), e seguendo poi la procedura riportata nell'esempio 1. Si ottiene il sale nitrato di Tetraciclina come solido amorfo. Resa 60%.

Analisi elementare per $C_{22}H_{25}N_3O_{11}$:

Calcolato % : C 52,07 H 4,97 N 8,28

Trovato % : C 52,05 H 4,99 N 8,30

ESEMPIO 5

Preparazione del sale Claritromicina nitrato

Ad una soluzione di Claritromicina (2 g, 2,67 mmoli) in una miscela di acetonitrile (50 ml) e cloroformio (80 ml),

raffreddata a 0°C, si aggiunge una soluzione di HNO_3 65% (0,2 ml) in acetonitrile (5 ml). Dopo l'aggiunta si lascia rinvenire a temperatura ambiente e si mantiene la miscela sotto agitazione per due ore. Si evapora il solvente a pressione ridotta. Il residuo si scioglie in cloroformio (50 ml) e si aggiunge etere etilico (50 ml). Si raffredda a 5 °C e si filtra il precipitato che si separa. Dopo essicamento si ottengono 1,83 g (2,26 mmoli) di Claritromicina sale nitrato come solido amorfo. Resa 80%.

Analisi elementare per $C_{38}H_{78}N_2O_{16}$:

Calcolato % :	C	56,28	H	8,70	N	3,45
Trovato % :	C	56,25	H	8,72	N	3,46

ESEMPIO 6

Preparazione del sale Ciprofloxacina nitrato

Ad una sospensione di Ciprofloxacina cloridrato (2g, 5,4 mmoli) in 200 ml di cloruro di metilene si aggiunge trietilammina (0,9 ml, 6,5 mmoli). Si mantiene la soluzione sotto agitazione per 30 minuti. Si lava la soluzione con acqua (100 ml), la fase organica viene essiccata su sodio solfato e poi evaporata sotto vuoto ottenendo la corrispondente base della Ciprofloxacina (1,03 g). La sostanza viene sciolta in una miscela di acetonitrile (60 ml)/tetraidrofurano (50 ml). La soluzione viene raffreddata con ghiaccio e trattata con una soluzione di acido nitrico 65% (0,220 ml) in acetonitrile (5 ml). Dopo 30 minuti sotto

agitazione a freddo si riprende con etere etilico (100 ml). Si separa un solido che viene filtrato, lavato con etere etilico e seccato sotto vuoto. Si ottengono 1,2 g di Ciprofloxacina sale nitrato come solido amorfo. Resa 45%

Analisi elementare per $C_{17}H_{19}N_4O_6F$:

Calcolato % : C 51,78; H 4,86; N 14,21; F 4,82

Trovato % : C 51,75; H 4,84; N 14,25; F 4,80

ESEMPIO 7

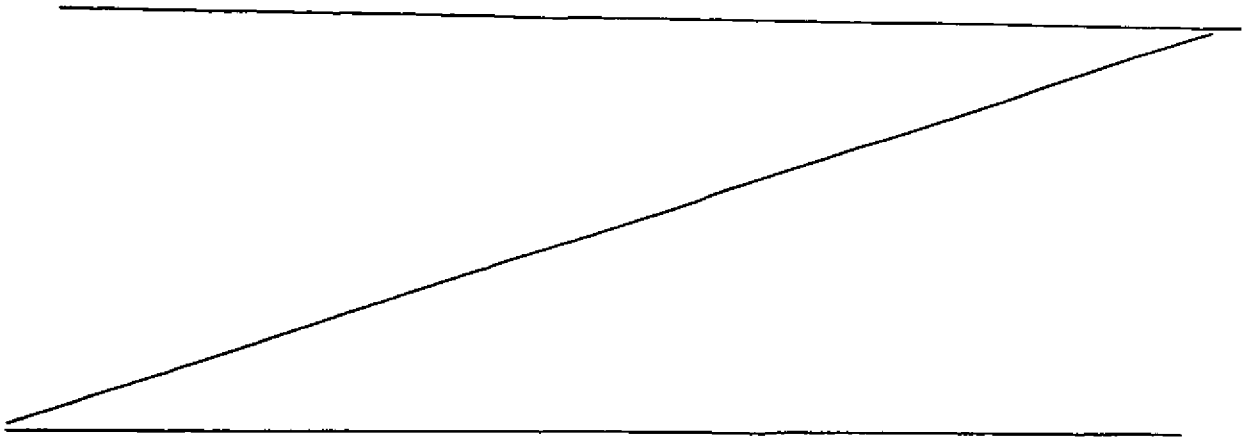
Preparazione del sale Sulfametoxazolo nitrato

Il composto viene preparato partendo da una soluzione di Sulfametoxazolo (2 g, 7,9 mmoli) in metanolo (100 ml), aggiunta di una soluzione di acido nitrico 65% (0,500 ml) in acetonitrile (5 ml), seguendo la procedura riportata nell'esempio 5. Si ottiene Sulfametoxazolo nitrato come solido amorfo. Resa 60%.

Analisi elementare per $C_{10}H_{12}N_4O_6S$:

Calcolato % : C 37,97; H 3,82; N 17,71; S 10,15

Trovato % : C 37,99; H 3,83; N 17,73; S 10,13



ESEMPIO 8

Preparazione del sale Trimethoprim nitrato

Il composto viene sintetizzato partendo da una soluzione di Trimethoprim (1,5 g, 5,17 mmoli) in cloroformio (80 ml), aggiungendo una soluzione di acido nitrico 65% (0,360 ml) in acetonitrile (5 ml) e seguendo poi la procedura descritta nell'esempio 5. Si ottiene Trimethoprim sale nitrato come solido amorfo. Resa 60%.

Analisi elementare per $C_{14}H_{19}N_5O_6$:

Calcolato % :	C 47, 59	H 5,42	N 19,82
Trovato % :	C 47,57	H 5,44	N 19,83

ESEMPIO 9

Preparazione del sale Pirazinamide nitrato

Il composto viene preparato partendo da una soluzione di Pirazinamide (2g, 16,24 mmoli) in una miscela di acetonitrile (30 ml)/tetraidrofurano (30 ml), aggiungendo una soluzione di acido nitrico 65% (1,2 ml) in acetonitrile (5 ml), poi seguendo la procedura descritta nell'esempio 5. Si ottiene Pirazinamide sale nitrato come solido amorfo. Resa 74%.

Analisi elementare per $C_5H_6N_4O_4$:

Calcolato % :	C 32,27	H 3,25	N 30,10
Trovato % :	C 32,29	H 3,24	N 30,13

ESEMPIO 10

Preparazione del sale Nifurfolina nitrato

Il composto viene preparato partendo da una soluzione di Nifurfolina (1 g, 2,96 mmoli) in una miscela di tetraidrofurano (20 ml)/acetonitrile (20 ml), aggiungendo una soluzione di acido nitrico 65% (0,210 ml) in acetonitrile (3 ml), e seguendo poi la procedura descritta nell'esempio 5. Si ottiene Nifurfolina sale nitrato come solido amorfo. Resa 55%.

Analisi elementare per $C_{13}H_{16}N_6O_9$:

Calcolato % :	C	39,01	H	4,03	N 20,99
Trovato % :	C	39,03	H	4,05	N 21,01

ESEMPIO 11

Preparazione di Aciclovir sale nitrato

Il composto viene preparato partendo da una soluzione di Aciclovir (1 g, 4,44 mmoli) in una miscela di tetraidrofurano (20 ml)/acetonitrile (20 ml), aggiungendo una soluzione di acido nitrico 65% (0,310 ml) in acetonitrile (5 ml), e seguendo poi la procedura descritta nell'esempio 5. Si ottiene Aciclovir sale nitrato come solido amorfo. Resa 60%.

Analisi elementare per $C_8H_{12}N_6O_6$:

Calcolato % :	C	33,34	H	4,20	N 29,17
Trovato % :	C	33,31	H	4,22	N 29,19

ESEMPIO 12

Preparazione di Metronidazolo sale nitrato

Il composto viene preparato partendo da una soluzione di metronidazolo (1 g, 5,84 mmoli) in una miscela di

tetraidrofurano (10 ml)/acetonitrile (15 ml) e aggiungendo una soluzione di acido nitrico 65% (0,410 ml) in acetonitrile (3 ml), poi seguendo la procedura descritta nell'esempio 5. Si ottiene Metronidazolo sale nitrato come solido amorfo. Resa 70%.

Analisi elementare per $C_6H_{10}N_4O_6$:

Calcolato % :	C 30,77	H 4,30	N 24,03
Trovato % :	C 30,74	H 4,28	N 24,01

ESEMPIO 13

Preparazione di Eritromicina sale nitrato

Il composto viene preparato partendo da una soluzione di eritromicina (2 g, 2,72 mmoli) sciolta in una miscela di cloroformio (30 ml)/acetonitrile (20 ml), aggiungendo una soluzione di acido nitrico 65% (0,200 ml) in acetonitrile (5 ml), poi seguendo la procedura descritta nell'esempio 5. Si ottiene eritromicina nitrato come solido amorfo. Resa 83%.

Analisi elementare

Calcolato % :	C 55,76	H 8,59	N 3,51
Trovato % :	C 55,79	H 8,60	N 3,53

ESEMPIO 14

Preparazione del sale Cefazolina nitrato

Il composto viene preparato aggiungendo da una soluzione di Cefazolina (1,5 g, 3,3 mmoli) in metanolo (50 ml) una soluzione di acido nitrico 65% (0,250 ml) in acetonitrile (5 ml) e seguendo la procedura riportata nell'esempio 5. Si

ottiene Cefazolina nitrato come solido amorfo. Resa 60%.

Analisi elementare per $C_{14}H_{15}N_9O_7S_3$:

Calcolato: C 32,49; H 2,92; N 24,36; S 18,59

Trovato: C 32,48; H 2,94; N 24,37; S 18,57

ESEMPIO 15

Preparazione del sale Ampicillina nitrato

Il composto viene preparato partendo da una soluzione di Ampicillina (2 g, 5,72 mmoli) in una miscela composta da acetonitrile (30 ml) e tetraidrofurano (20ml), aggiungendo una soluzione di acido nitrico 65% (0,450 ml) in acetonitrile (5 ml) e seguendo la procedura riportata nell'esempio 5. Si ottiene Ampicillina nitrato come solido amorfo. Resa 55%.

Analisi elementare per $C_{16}H_{20}N_4O_7S$:

Calcolato: C 46,60; H 4,89; N 13,58; S 7,77

Trovato: C 46,56; H 5,91; N 13,59; S 7,76

ESEMPI FARMACOLOGICI

<u>Test della diluizione in vitro su brodo per agenti antibatterici</u>

E' stata valutata la capacità di antagonizzare l'insorgenza della resistenza microbica dei sali nitrati dei composti antimicrobici in confronto a quella dei relativi precursori.

Tale attività è stata determinata utilizzando il metodo della diluzione in vitro su brodo come descritto da Sahm et

al. (S.D. Sahm, J.A. Washington "Antibacterial susceptibility tests: dilution methods" in : Manual of Clinical Microbiology, ed. A.Balows, W.J.Hausler, Jr, K.L. Hermann, H.D.Isenberg, H.J.Shadomy,1991, American Society for Microbiology). Secondo questo metodo si determina una concentrazione in soluzione acquosa di sostanza ad attività antimicrobica capace di inibire la crescita di alcuni ceppi batterici. Per il precursore viene scelta la massima concentrazione della sostanza alla quale si osserva ancora crescita microbica nelle condizioni sperimentali adottate ed identica concentrazione viene utilizzata per il corrispondente sale nitrato. I solventi e le diluizioni necessarie per preparare le sostanze stock degli antibiotici in studio vengono preparate secondo procedure standard e ben note all'esperto del ramo (National Committee for Clinical Laboratory Standards,1990 "Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7-A2. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova,Pa). Anche la preparazione del medium di cultura avviene secondo le procedure standard e viene utilizzato il brodo CAMH (Cation-adjusted Mueller-Hinton broth) (National Committee for Clinical Laboratory Standards,1990 "Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7-A2. National Committee for

Clinical Laboratory Standards, Villanova,Pa).

La procedura di inoculazione è effettuata secondo le procedure standard e la concentrazione finale dell'inoculo è di 5 x 10^5 CFU (colony forming unit)/ml. I microorganismi utilizzati sono stati Escherichia Coli (ATCC25922) e Staphylococcus Aureus (ATCC29213).

I provettoni sono incubati a 35°C per 20 hr prima della lettura. La crescita microbica, o l'assenza della stessa, viene determinata in modo qualitativo, ad occhio nudo ed indica la resistenza microbica o, rispettivamente, la sensibilità all'agente antimicrobico. I risultati degli esperimenti vengono riportati nelle tabelle seguenti, che dimostrano che il sale nitrato ha attività antimicrobica maggiore del precursore.

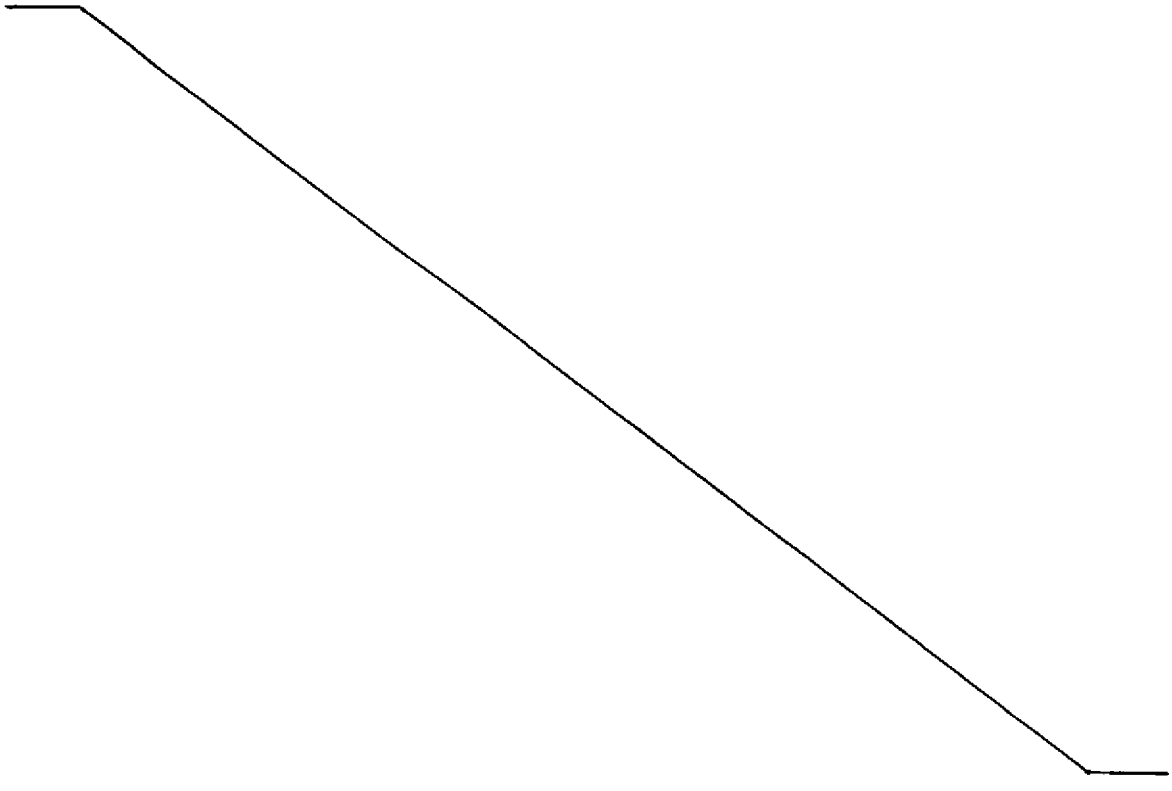


Tabella 1

Ceppo E. Coli (ATCC25922) : Attività antimicrobica di Cefazolina e Cefazolina sale nitrato, Ampicillina ed Ampicillina sale nitrato.		
COMPOSTO	CONCENTRAZIONE (µg/ml)	RISPOSTA
Cefazolina	0.5	Crescita
Cefazolina.HNO_3	0.5	Nessuna crescita
Ampicillina	1.0	Crescita
Ampicillina.HNO_3	1.0	Nessuna crescita

Tabella 2

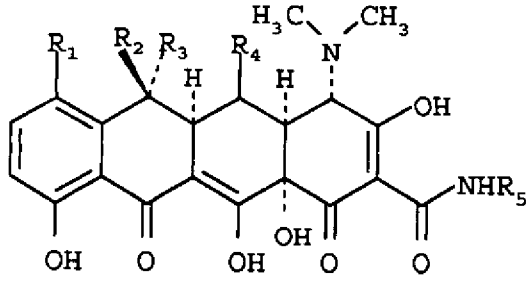
Ceppo S. Aureus (ATCC29213) : Attività antimicrobica di Clindamicina e Clindamicina sale nitrato, Ciprofloxacina ed Ciprofloxacina sale nitrato, Sulfametossazolo e Sulfametossazolo sale nitrato, Trimethoprim e Trimethoprim sale nitrato, Eritromicina ed Eritromicina sale nitrato.		
COMPOSTO	CONCENTRAZIONE (µg/ml)	RISPOSTA
Clindamicina	0.03	Crescita
Clindamicina.HNO_3	0.03	Nessuna crescita
Ciprofloxacina	0.05	Crescita
Ciprofloxacina.HNO_3	1.0	Nessuna crescita
Sulfametossazolo	20	Crescita
Sulfametossazolo.HNO_3	20	Nessuna crescita
Trimethoprim	0.5	Crescita
Trimethoprim.HNO_3	0.5	Nessuna crescita
Eritromicina	0.06	Crescita
Eritromicina.HNO_3	0.06	Nessuna crescita

RIVENDICAZIONI

1. Sali nitrati di composti antimicrobici, o loro composizioni farmaceutiche, per uso come medicamento escludendo i sali nitrati di Eritromicina, Isoniazide, Pirazinamide, Metronidazolo, Aciclovir.

2. Sali nitrati secondo la rivendicazione 1, in cui i composti antimicrobici sono scelti nelle seguenti classi:

classe I)



(I)

in cui:

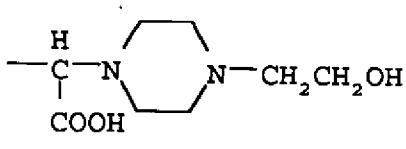
R_1 = H,Cl o dimetilammino,

R_2 = H, OH, oppure valenza libera,

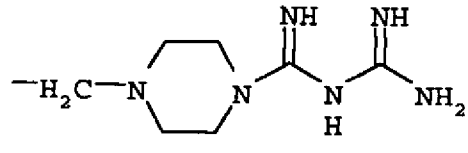
R_3 = H_3, quando R_2 è valenza libera con il doppietto del legame C-R_3 forma un doppio legame e R_3 è metilene,

R_4 = H, OH,

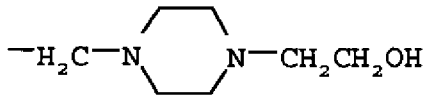
R_5 = H, CH_2OH, oppure uno dei seguenti sostituenti:



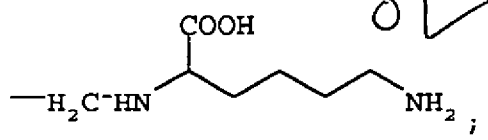
(IA)



(IB)

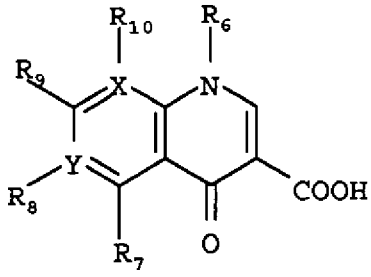


(IC)



(ID)

classe II)



(II)

in cui:

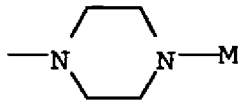
X e Y, diversi l'uno dall'altro, sono C o N,

R_6 = ciclopropile, C_2H_5, 4-fluorofenile, 2,4-difluoro fenile, 2-fluoroetile,

R_7 = H, ammino, CH_3,

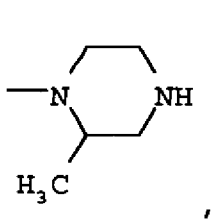
R_8 = H o F, quando Y = N R_8 è valenza libera ed è il doppietto libero sull'atomo di azoto,

R_9 = H, CH_3 o uno dei seguenti sostituenti:

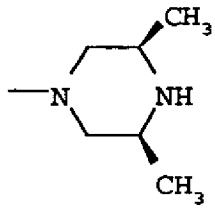


(IIA)

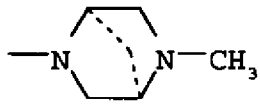
dove M = H, CH_3, C_2H_5, OH,



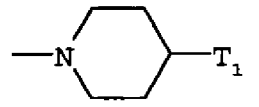
(IIB)



(IIC)

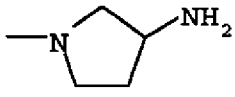


(IID)

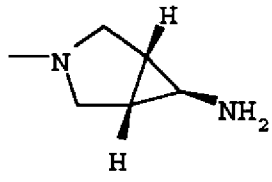


(IIE)

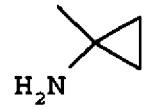
in cui T_1 è H, OH



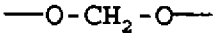
(IIF)



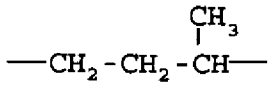
(IIG)



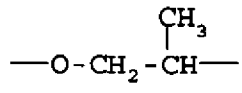
(IIH)

R_8 e R_9 presi assieme formano il radicale bivalente avente formula :  (IIP),

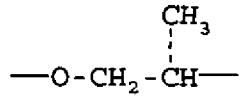
R_{10} = H, Cl, F, quando X = N R_{10} è valenza libera ed è il doppietto libero sull'atomo di azoto, R_6 e R_{10} presi assieme formano i seguenti radicali bivalenti:



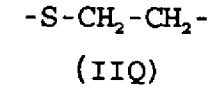
(IIM)



(IIN)



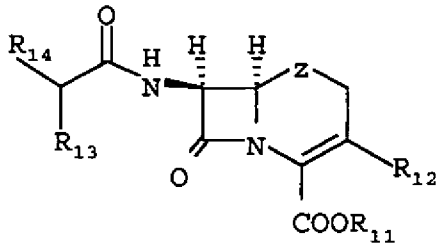
(IIO)



(IIQ)

quando X nella formula (II) = N, R_{10} è valenza libera e forma un doppio legame con l'atomo di carbonio adiacente all'azoto;

classe IIIa):



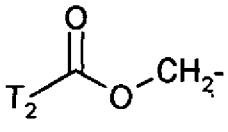
(IIIa)

in cui:

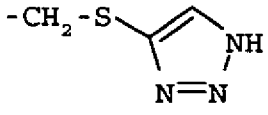
Z = S, C,

R_{11} = H, pivaloilossimetilene di formula (IIIaF) in cui T_2 è il gruppo tert-butile,

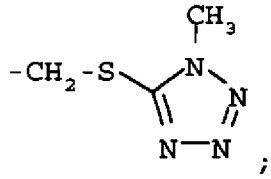
R_{12} = Cl, CH_3, acetilossimetilene di formula (IIIaF) in cui T_2 è CH_3, 2-propenile o uno dei seguenti sostituenti:



(IIIaF)

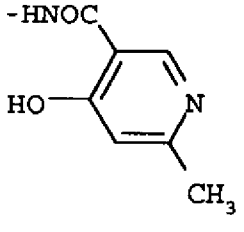


(IIIaB)

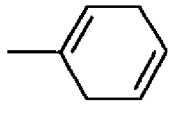


(IIIaC);

R_{13} = ammino, OH, o il sostituente (IIIaD):



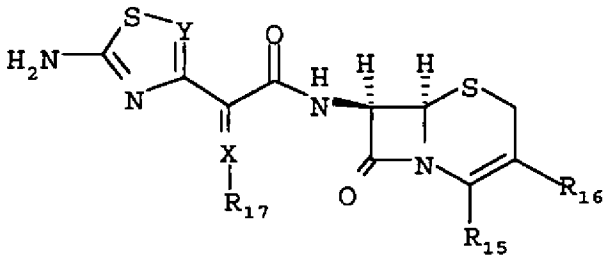
(IIIaD)



(IIIaE)

R_{14} è fenile, 4-idrossifenile, o il radicale (IIIaE);

classe IIIb)



(IIIb)

in cui:

X = CH, N,

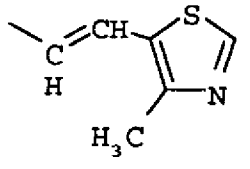
Y = C, N,

R_{15} = COOH, COO^-, $(CH_3)_3CCOOCH_2OCO$- oppure

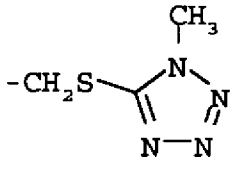
$(CH_3)_2CHOCOOCH(CH_3)OCO$-,

R_{16} = H, CH_3, C_2H_5, -CH=CH_2, NH_2COOCH_2-, CH_3COOCH_2-, oppure

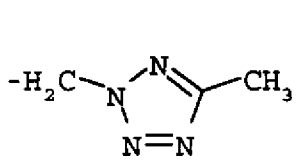
uno dei seguenti sostituenti:



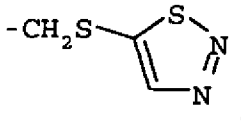
(IIIbA)



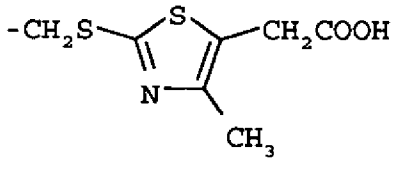
(IIIbC)



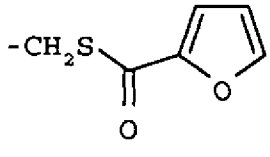
(IIIbD)



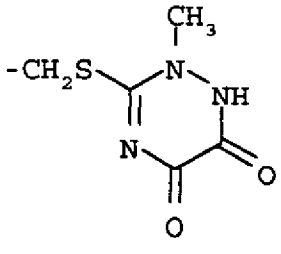
(IIIbE)



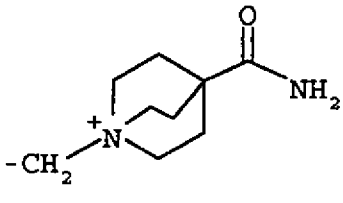
(IIIbF)



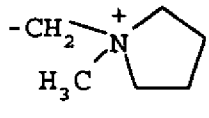
(IIIbG)



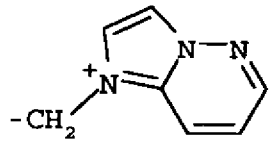
(IIIbH)



(IIIbL)



(IIIbM)

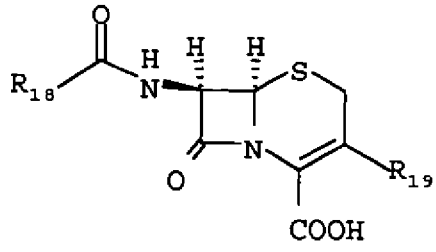


(IIIbN)

quando R_{15} è anione carbossilato R_{16} è un radicale scelto tra i seguenti :(IIIbL), (IIIbM) o (IIIbN)

R_{17} = OH, OCH_3, C_2H_5, $-OCH_2COOH$, $-CH_2COOH$;

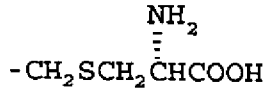
classe IIIc)



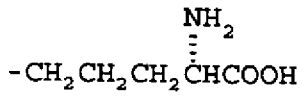
(IIIc)

in cui:

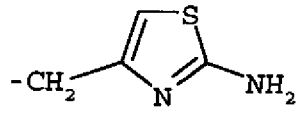
R_{18} é uno dei seguenti sostituenti:



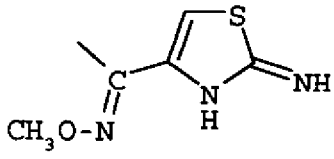
(IIIcA)



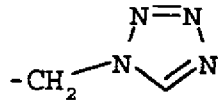
(IIIcB)



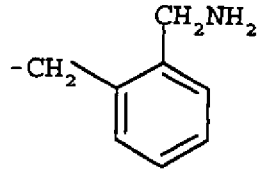
(IIIcD)



(IIIcE)

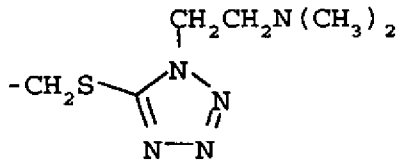


(IIIcF)

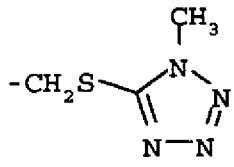


(IIIcG)

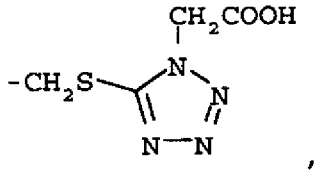
R_{19} = H, CH_3COOCH_2-, o uno dei seguenti gruppi:



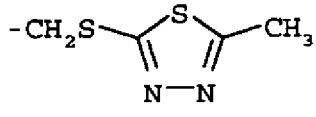
(IIIcH)



(IIIcL)

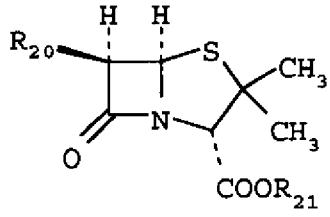


(IIIcM)



(IIIcN)

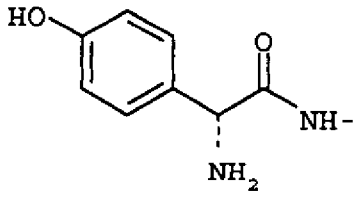
classe IVa):



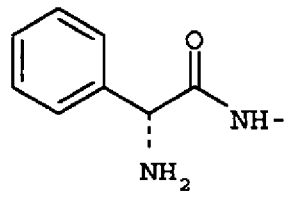
(IVa)

in cui :

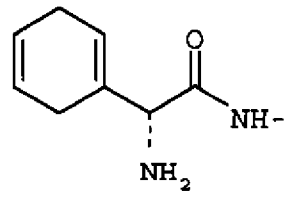
R_{20} è uno dei seguenti sostituenti:



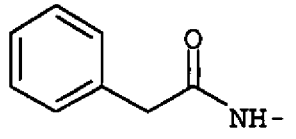
(IVaA)



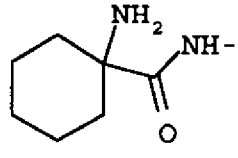
(IVaB)



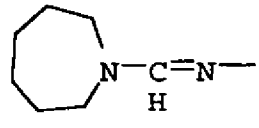
(IVaC)



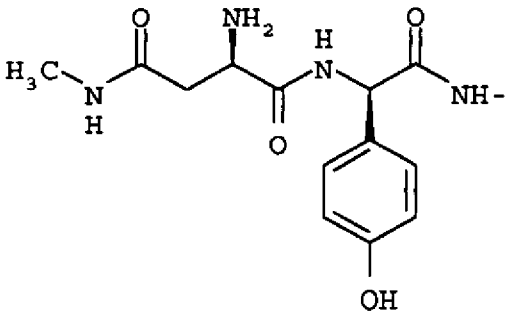
(IVaD)



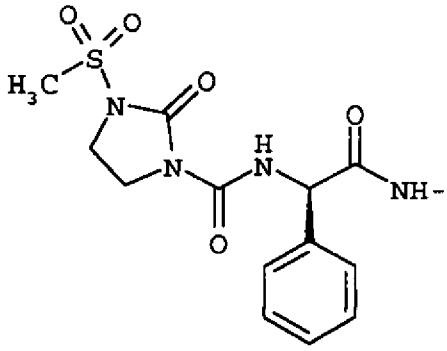
(IVaE)



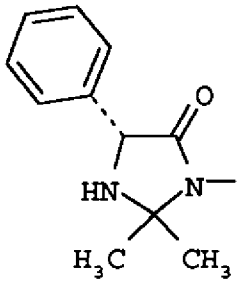
(IVaF)



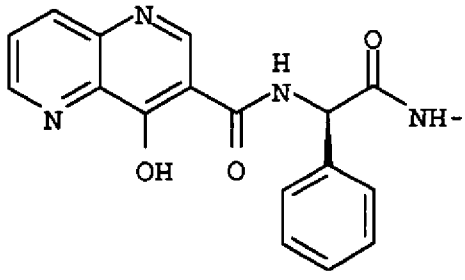
(IVaG)



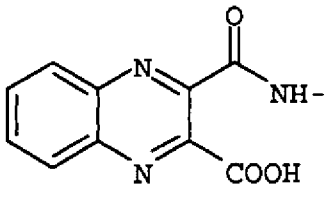
(IVaH)



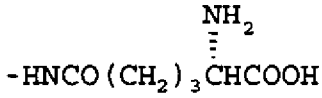
(IVaL)



(IVaM)



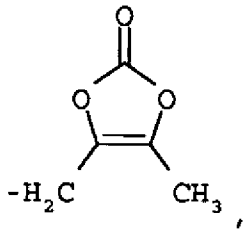
(IVaN)



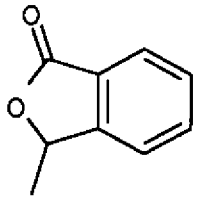
(IVaP)

R_{21} = H, il radicale (IIIaF) con T_2 = tert-butile, $-CH(CH_3)OCOOC_2H_5$ oppure uno dei seguenti sostituenti:

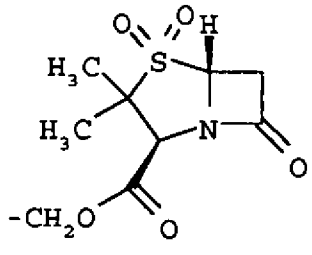
$-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2.HI$ (IVaR),



(IVaS)

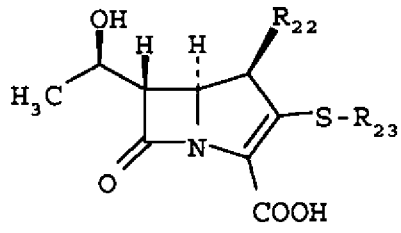


(IVaT)



(IVaU);

classe IVb)



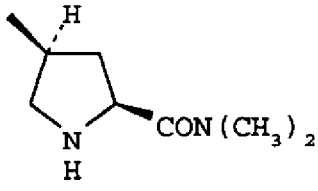
(IVb)

in cui:

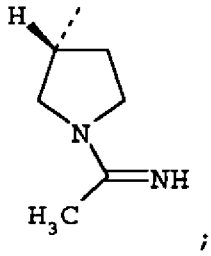
R_{22} = H, CH_3,

R_{23} è scelto tra i seguenti gruppi:

$-CH_2CH_2NHCH=NH$ (IVbD),

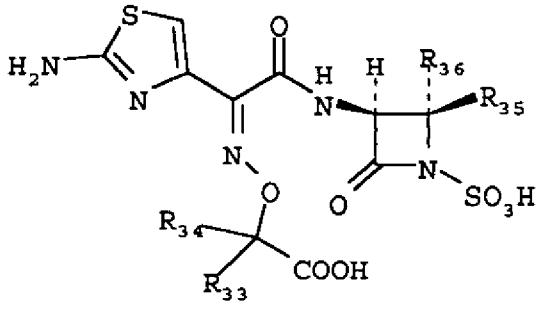


(IVbA)



(IVbC)

classe IVc)



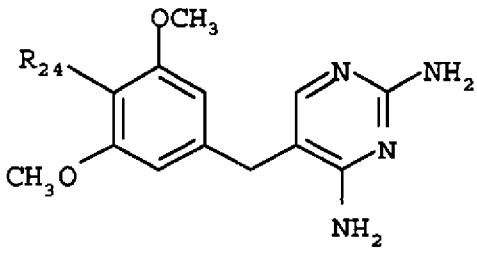
(IVc)

in cui:

R_{33} , R_{34}, R_{36}, uguali o diversi tra loro, sono H, CH_3;

R_{35} = H, $-CH_2OCONH_2$,

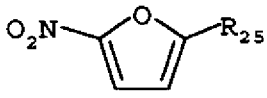
classe V)



(V)

in cui R_{24} = H, Br, OCH_3, $CH_3OCH_2CH_2O$-;

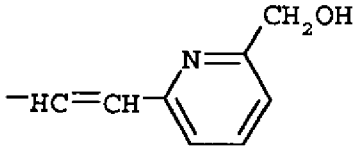
classe VI)



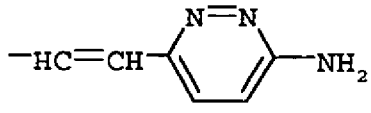
(VI)

in cui:

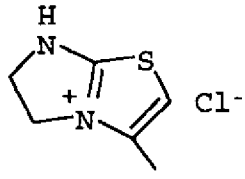
R_{25} è uno dei seguenti sostituenti:



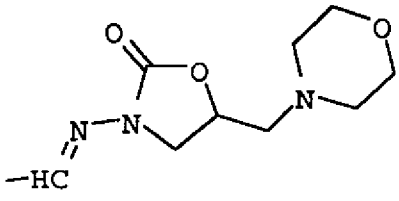
(VIA)



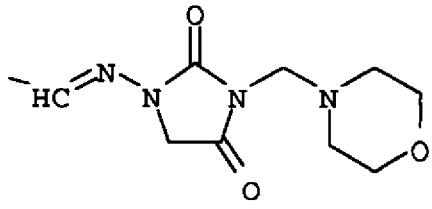
(VIB)



(VIC)

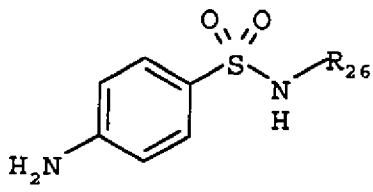


(VID)



(VIE);

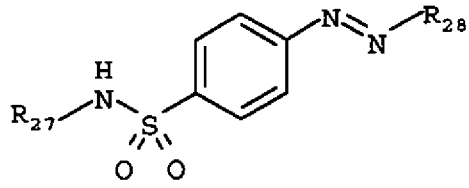
classe VII)



(VII)

in cui R_{26} = H, oppure uno dei seguenti sostituenti: benzoile, acetile, 3-metil-2-butenoile, carbamoile, amminotiosso $NH_2C(S)$- 2-piridinile, pirazinile, 2-pirimidinile, 2-tiazolile, salicil-4-ile, 6-cloro-piridazin-3-ile, 1-etil-1,2-diidro-2-osso-pirimidin-4-ile, 5,6-dimetossi-pirimidin-4-ile, 2,6-dimetossi-Pirimidin-4-ile, 4-metil-pirimidin-2-ile, 5-metossi-pirimidin-2-ile, 4,6-dimetil-pirimidin-2-ile, 6-metossi-2-metil-pirimidin-4-ile, 5-metil-pirimidin-2-ile, 2,6-dimetil pirimidin-4-ile, 3-metossi-pirazin-2-ile, 6-metossi-piridazin-3-ile, 4,6-dietil-1,3,5-triazin-2-ile, 5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-ile, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ile, 4-metossi-1,2,5-tiadiazol-3-ile, 4-metil-tiazol-2-ile, 3-metil-isotiazol-5-ile, 4,5-dimetil-ossazol-2-ile, 3,4-dimetil-isossazol-5-ile, 4,5-dimetil-2-ossazolilamminoimminometil, 5-metil-isossazol-3-ile, 1-fenil-1H-pirazol-5-ile, 4-metilammino sulfonilfenile, 4-amminosulfonilfenile, 3,4-dimetilbenzoile, 4-isopropossi benzoile;

classe VIII)

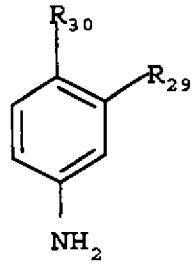


in cui:

R_{27} = H, 4,6-dimetil-pirimidin-2-ile;

R_{28} = 2,4-diammino-6-carbossifenile, 2,4-diamminofenile, 3-carbossi-4-idrossifenile;

classe IX)



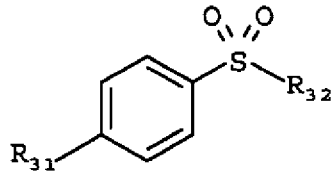
(IX)

in cui:

R_{29} = H, OH,

R_{30} = COOH, fenossicarbonile, 4-(ammino)fenilsulfinile, idrazinocarbonile;

classe X)



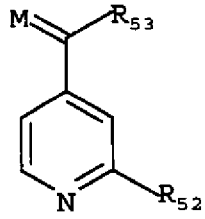
(X)

in cui:

R_{31} = ammino, NH_2-CH_2-, benzilammino,

R_{32} = ammino, 4-(idrossietilam mino)fenile, -N=C(NH_2)$_2$, 4-(ammino)fenile, 4-(amminometil) fenile, 4-(carbossimetil ammino)fenile, 4-(carbossipropionil ammino)fenile, 2-ammino-tiazol-5-ile;

classe XI)



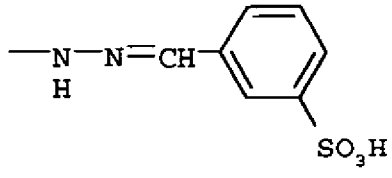
(XI)

in cui:

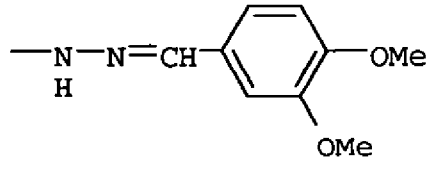
M = O, S,

R_{52} = H, C_2H_5, C_3H_7,

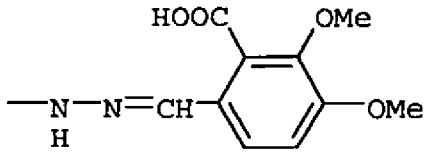
R_{53} = ammino, -$NHNH_2$, o uno dei seguenti sostituenti:



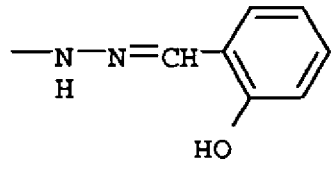
(XIA),



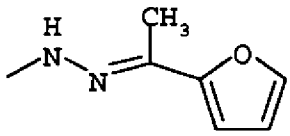
(XIB),



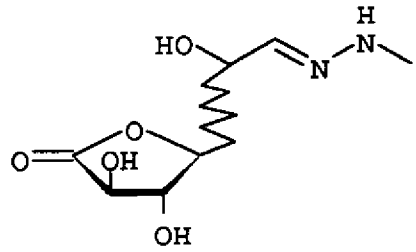
(XIC),



(XID),

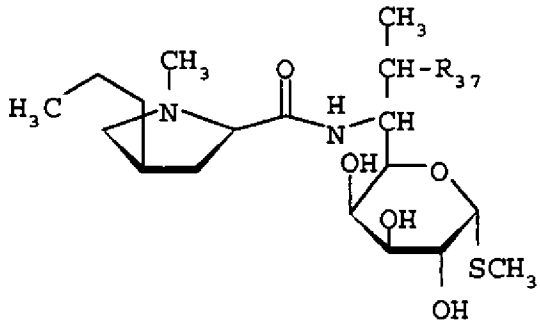


(XIE)



(XIF)

classe XII)

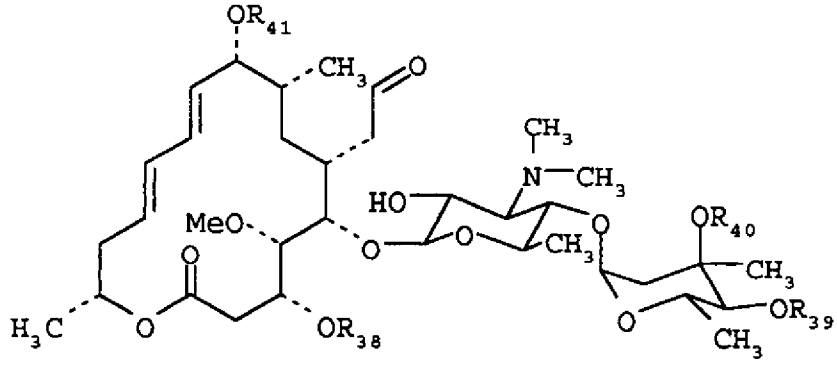


(XII)

in cui:

R_{37} = Cl, OH ;

classe XIIIa)



(XIIIa)

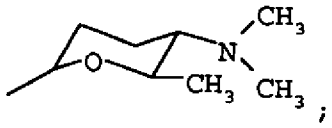
in cui:

R_{38} = H, acetile, propionile,

R_{39} = H, propionile, butirrile , isovalerile,

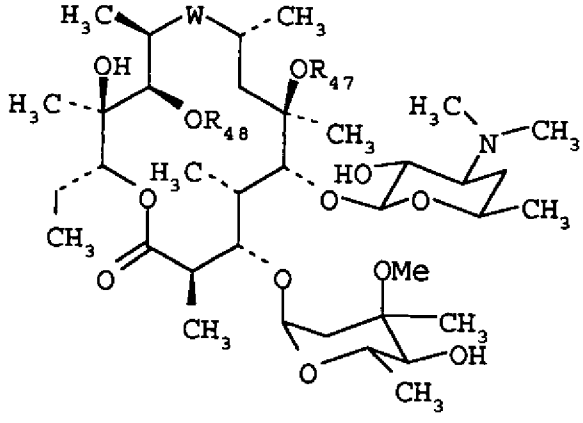
R_{40} = H, propionile,

R_{41} = H, oppure:



(XIIIaB)

classe XIIIb)



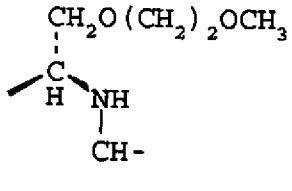
(XIIIb)

in cui:

R_{47} = H, CH_3,

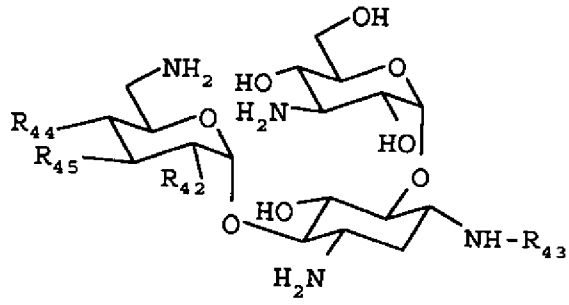
W = CO, $-N(CH_3)CH_2-$,

R_{48} = H, oppure R_{48} assieme a W forma il radicale bivalente:



(XIIIbA)

classe XIVa)



(XIVa)

in cui:

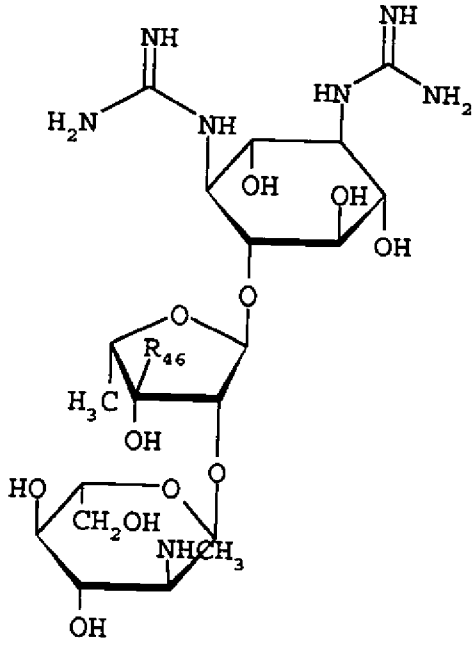
R_{42} = OH, ammino,

R_{43} = H, (R)-4-ammino-2-idrossibutirrile, (S)-4-ammino - 2-idrossibutirrile,

R_{44} = H, OH,

R_{45} = H, OH;

classe XIVb)

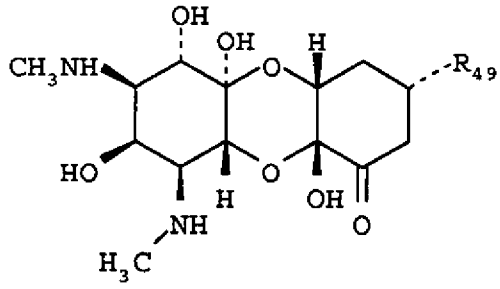


(XIVb)

in cui:

R_{46} = $-CH_2OH$; $-CHO$

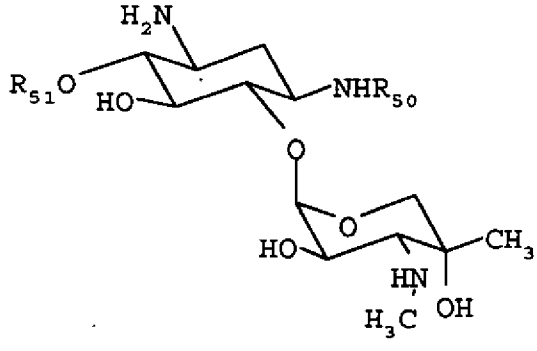
classe XIVc)



in cui:

R_{49} = CH_3, C_4H_9;

classe XIVd)



(XIVd)

in cui:

R_{50} = H, C_2H_5,

R_{51} = 3-ammino-6-(amminometil)-3,4-diidro-2H-piran-2-ile,

3. Sali nitrati secondo la rivendicazione 2, scelti tra i seguenti

Nella classe I:

quando R_1 = H, R_2 = OH, R_3 = CH_3, R_4 = H, R_5 = (IA), il composto è noto come Apiciclina,

quando R_1 = Cl, R_2 = OH, R_3 = CH_3, R_4 = H, R_5 = H, il composto é noto come Clortetraciclina ,

quando R_1 = Cl, R_2 = OH, R_3 = CH_3, R_4 = H, R_5 = CH_2OH, il composto è noto come Clomociclina,

quando R_1 = Cl, R_2 = OH, R_3 = H, R_4 = H, R_5 = H, il composto è noto come Demeclociclina,

quando R_1 = H, R_2 = H, R_3 = CH_3, R_4 = OH, R_5 = H, il composto è noto come Doxiciclina,

quando R_1 = H, R_2 = OH, R_3 = CH_3, R_4 = H, R_5 = (IB), il composto è noto come Guameciclina,

quando R_1 = H, R_2 = OH, R_3 = CH_3, R_4 = H, R_5 = (ID), il composto è noto come Lymeciclina,

quando R_1 = Cl, R_2 = valenza libera e con il doppietto del legame C-R_3 forma un doppio legame ed R_3 é metilene, R_4 = OH, R_5 = H, il composto è noto come Meclociclina,

quando R_1 = H, R_2 = valenza libera e con il doppietto del legame C-R_3 forma un doppio legame, ed R_3 é metilene, R_4 = OH, R_5 = H, il composto è noto come Metaciclina,

quando R_1 = dimetilammino, R_2 = H, R_3 = H, R_4 = H, R_5 = H, il composto è noto come Minociclina,

quando R_1 = H, R_2 = OH, R_3 = H, R_4 = OH, R_5 = H, il

composto è noto come Oxytetraciclina,

quando R_1 = H, R_2 = OH, R_3 = CH_3, R_4 = H, R_5 = (IC), il composto è noto come Pipaciclina,

quando R_1 = H, R_2 = OH, R_3 = CH_3, R_4 = H, R_5 = H, il composto è noto come Tetraciclina

quando R_1 = H, R_2 = H, R_3 = H, R_4 = H, R_5 = H, il composto è noto come Sanciclina;

nella classe II:

quando R_6 = ciclopropile, R_7= H, R_8= F, R_9 = (IIA) con M = H, R_{10} = H, X = Y = C, il composto è noto come Ciprofloxacina,

quando R_6 = ciclopropile, R_7= H, R_8= F, R_9 = (IIF), R_{10} = Cl, X = Y = C, il composto è noto come Clinaloxacina,

quando R_6 = 4-fluorofenile, R_7= H, R_8= F, R_9 = (IID), R_{10} = H, X = Y = C, il composto è noto come Difloxacina,

quando R_6 = C_2H_5, R_7= H, R_8= F, R_9 = (IIA) con M = H, R_{10} = valenza libera, X = N, Y = C, il composto è noto come Enoxacina,

quando R_6 = ciclopropile, R_7= H, R_8= F, R_9 = (IIA) con M = C_2H_5, R_{10} = H, X = Y = C, il composto è noto come Enrofloxacina,

quando R_6 = fluoroetile, R_7= H, R_8= F, R_9 = (IIA) con M = CH_3, R_{10} = F, X = Y = C, il composto è noto come Fleroxacina,

quando R_6 con R_{10} forma il radicale bivalente (IIM), R_7= H, R_8= F, R_9 = H, , X = Y = C, il composto è noto come Flumequine,

quando R_6 = ciclopropile, R_7= CH_3, R_8= F, R_9 = (IIB), R_{10} = H, X = Y = C, il composto è noto come Grepafloxacina,

quando R_6 = etile, R_7= H, R_8= F, R_9 = (IIB), R_{10} = F, X = Y = C, il composto è noto come Lomefloxacina,

quando R_6 con R_{10} forma il radicale bivalente (IIM), R_7= H, R_8= F, R_9 = (IIE) con T_1 = OH, X = Y = C, il composto è noto come Nadifloxacina,

quando R_6 = C_2H_5, R_7= H, R_8= H, R_9 = CH_3, R_{10} = valenza libera, X = N, Y = C, il composto è noto come Acido Nalidissico,

quando R_6 = C_2H_5, R_7= H, R_8= F, R_9 =(IIA) con M = H, R_{10} = H, X = Y = C, il composto è noto come Norfloxacina,

quando R_6 con R_{10} forma il radicale bivalente (IIN), R_7= H, R_8= F, R_9 = (IIA) con M = CH_3, X = Y = C, il composto è noto come Ofloxacina,

quando R_6 = C_2H_5, R_7= H, R_8 e R_9 formano il radicale bivalente (IIP), R_{10} = H, X = Y = C, il composto è noto come Acido Oxolinico,

quando R_6 con R_{10} forma il radicale bivalente (IIO), R_7= H, R_8= F, R_9 = (IIH), X = Y = C, il composto è noto

come Pazufloxacin,

quando R_6 = etile, R_7= H, R_8= F, R_9 = (IIA) con M =CH_3, R_{10} = H, X = Y = C, il composto è noto come Peflo-xacina,

quando R_6 = C_2H_5, R_7= H, R_8= valenza libera, R_9 = (IIA) con M = H, R_{10} = valenza libera, X = Y = N, il composto è noto come Acido Pipemidico,

quando R_6 = C_2H_5, R_7= H, R_8= valenza libera, R_9 = (I-IE) con T_1 = H, R_{10} = valenza libera, X = Y = N, il com-posto è noto come Acido Piromidico,

quando R_6 con R_{10} forma il radicale bivalente (IIQ), R_7= H, R_8= F, R_9 = (IIA) con M = CH_3, X = Y = C, il com-posto è noto come Rufloxacina,

quando R_6 = ciclopropile, R_7= ammino, R_8= F, R_9 = (IIC), R_{10} = F, X = Y = C, il composto è noto come Spar-floxacina,

quando R_6 = 2,4-difluorofenile, R_7= H, R_8= F, R_9 = (IIF), R_{10} = valenza libera, X = N, Y = C, il composto è noto come Tosufloxacina,

quando R_6 = 2,4-difluorofenile, R_7= H, R_8= F, R_9 = (IIG), R_{10} = valenza libera, X = N, Y = C, il composto è noto come Trovafloxacina,

quando R_6 = ciclopropile, R_7= H, R_8= F, R_9 = (IID, R_{10} = H, X = Y = C, il composto è noto come Danofloxacina,

quando R_6 = 4-fluorofenile, R_7= H, R_8= F, R_9 = (IIA)

con M = H, R_{10} = H, X = Y = C, il composto è noto come Sarafloxacina;

nella classe IIIa:

quando R_{11} = H, R_{12}= Cl, R_{13} = ammino, R_{14} = fenile, Z = S, il composto è noto come Cefaclor,

quando R_{11} = H, R_{12}= CH_3, R_{13} = ammino, R_{14} = 4-idrossifenile, Z = S, il composto è noto come Cefafroxil,

quando R_{11} = H, R_{12}=(IIIaB), R_{13} = ammino, R_{14} = 4-idrossifenile, Z = S, il composto è noto come Cefatrizina,

quando R_{11} = H, R_{12}=(IIIaC), R_{13} =(IIIaD), R_{14} = 4-idrossifenile, Z = S, il composto è noto come Cefpiramide,

quando R_{11} = H, R_{12}= 2-propenile, R_{13} = ammino, R_{14} = 4-idrossifenile, Z = S, il composto è noto come Cefprozil,

quando R_{11} = H, R_{12}= CH_3, R_{13} = ammino, R_{14} = (IIIaE), Z = S, il composto è noto come Cefroxadine,

quando R_{11} = H, R_{12}= CH_3, R_{13} = ammino, R_{14} = fenile, Z = S, il composto è noto come Cephalexin,

quando R_{11} = H, R_{12}= CH_3, R_{13} =(IIIaF) con T_2 = CH_3, R_{14} = fenile, Z = S, il composto è noto come Cephaloglycin,

quando R_{11} = H, R_{12}= CH_3, R_{13} = ammino, R_{14} = (IIIaE), Z = S, il composto è noto come Cephadrine,

quando R_{11} = H, R_{12}= Cl, R_{13} = ammino, R_{14} = fenile, Z = C, il composto è noto come Loracarbef,

quando R_{11} =(IIIaF) con T_2 = tert-butile, R_{12}= CH_3, R_{13} = ammino, R_{14} = fenile, Z = S, il composto è noto come Pivcefalexin,

quando R_{11} = H, R_{12}= (IIIaC), R_{13} = OH, R_{14} = fenile, Z = S, il composto è noto come Cefamandole;

nella classe IIIb:

quando R_{15} = $(CH_3)_3CCOOCH_2OCO$-, R_{16}= NH_2COOCH_2-, R_{17} = C_2H_5, X = CH, Y = C, il composto è noto come Cefcapene Pivoxil,

quando R_{15} = COO^-, R_{16}= (IIIbL), R_{17} = metossile, X = Y = N, il composto è noto come Cefclidin,

quando R_{15} = COOH, R_{16}= -CH=CH_2, R_{17} = OH, X = N, Y = C, il composto è noto come Cefdinir,

quando R_{15} = COOH, R_{16}= (IIIbA), R_{17} = OCH_3, X = N, Y = C, il composto è noto come Cefditoren,

quando R_{15} = COO^-, R_{16}= (IIIbM), R_{17} = OCH_3, X = N, Y = C, il composto è noto come Cefepime,

quando R_{15} = COOH, R_{16}=CH_3, R_{17} = OCH_3, X = N, Y = C, il composto è noto come Cefetamet,

quando R_{15} = COOH, R_{16}= -CH=CH_2, R_{17} = -OCH_2OCOOH, X = N, Y = C, il composto è noto come Cefixime,

quando R_{15} = COOH, R_{16}= (IIIbC), R_{17} = OCH_3, X = N, Y = C, il composto è noto come Cefmenoxime,

quando R_{15} = COO^-, R_{16}= (IIIbN), R_{17} = OCH_3, X = Y = N, il composto è noto come Cefozopran,

quando R_{15} = $(CH_3)_2CHOCOOCH(CH_3)OCO-$, R_{16}= C_2H_5, R_{17} = OCH_3, X = N, Y = C, il composto è noto come Cefpodoxime Proxetil,

quando R_{15} = COOH, R_{16}= (IIIbD), R_{17} = OCH_3, X = N, Y = C, il composto è noto come Cefteram,

quando R_{15} = COOH, R_{16}= H, R_{17} = $-CH_2COOH$, X = CH, Y = C, il composto è noto come Ceftibuten,

quando R_{15} = COOH, R_{16}= (IIIbH), R_{17} = OCH_3, X = N, Y = C, il composto è noto come Ceftriaxone,

quando R_{15} = COOH, R_{16}= (IIIbE), R_{17} = OCH_3, X = N, Y = C, il composto è noto come Cefuzonam,

quando R_{15} = COOH, R_{16}= (IIIbF), R_{17} = OCH_3, X = N, Y = C, il composto è noto come Cefodizime,

quando R_{15} = COOH, R_{16}= CH_3COOCH_2-, R_{17} = OCH_3, X = N, Y = C, il composto è noto come Cefotaxime,

quando R_{15} = COOH, R_{16}= (IIIbG), R_{17} = OCH_3, X = N, Y = C, il composto è noto come Ceftiofur;

nella classe IIIc :

quando R_{18} = (IIIcD), R_{19} = (IIIcH), il composto è noto come Cefotiam,

quando R_{18} = (IIIcE), R_{19} = H, il composto è noto come Ceftizoxime,

quando R_{18} = (IIIcF), R_{19} = (IIIcN), il composto è

noto come Cefazolin,

quando R_{18} = (IIIcG), R_{19} = (IIIcM), il composto è noto come Ceforanide,

quando R_{18} = (IIIcA), R_{19} = (IIIcL), il composto è noto come Cefminox,

quando R_{18} = (IIIcB), R_{19} = CH_3COOCH_2-, il composto è noto come Cephalosporin C;

Nella Classe IVa:

quando R_{20} = (IVaF) e R_{21} = H, il composto è noto come Amdinocillina,

quando R_{20} = (IVaF) e R_{21} = (IiaF) con T_2 = tert-butile, il composto è noto come Amdinocillina Pivoxil,

quando R_{20} = (IVaA) e R_{21} = H, il composto è noto come Amoxicillina,

quando R_{20} = (IVaB) e R_{21} = H, il composto è noto come Ampicillina,

quando R_{20} = (IVaM) e R_{21} = H, il composto è noto come Apalcillina,

quando R_{20} = (IVaG) e R_{21} = H, il composto è noto come Aspoxicillina,

quando R_{20} = (IVaB) e R_{21} = $-CH(CH_3)OCOOC_2H_5$, il composto è noto come Bacampicillina,

quando R_{20} = (IVaE) e R_{21} = H, il composto è noto come Cyclacillina,

quando R_{20} = (IVaC) e R_{21} = H, il composto è noto co-

me Epicillina,

quando R_{20} = (IVaC) e R_{21} = H, il composto è noto come Hetacillina,

quando R_{20} = (IVaC) e R_{21} = (IvaS), il composto è noto come Lenampicillina,

quando R_{20} = (IVa) e R_{21} = H, il composto è noto come Mezlocillina,

quando R_{20} = (IVaD) e R_{21} = (IVaR), il composto è noto come Penethamate Hydroiodide,

quando R_{20} = (IVaP) e R_{21} = H, il composto è noto come Penicillina N,

quando R_{20} = (IVaB) e R_{21} = (IiaF) con T_2 = tert-butile, il composto è noto come Pivampicillina,

quando R_{20} = (IVaN) e R_{21} = H, il composto è noto come Quinacillina,

quando R_{20} = (IVaB) e R_{21} = (IVaU), il composto è noto come Sultamicillina,

quando R_{20} = (IVaB) e R_{21} = (IVaT), il composto è noto come Talampicillina;

nella classe IVb:

quando R_{22} = CH_3, R_{23} = (IVbA), il composto è noto come Meropenem,

quando R_{22} = H, R_{23} = (IVbC), il composto è noto come Panipenem,

quando R_{22} = H, R_{23} = (IVbD), il composto è noto come

Imipenem;

nella classe IVc:

quando R_{33} = CH_3, R_{34} = CH_3, R_{35} = H, R_{36} = CH_3, il composto è noto come Aztreonam,

quando R_{33} = H, R_{34} = H, R_{35} = $-CH_2OCONH_2$, R_{36} =H, il composto è noto come Carumonam,

nella classe V:

quando R_{24} = Br, il composto è noto come Brodimoprim,

quando R_{24} = OCH_3, il composto è noto come Trimetoprim,

quando R_{24} = $CH_3OCH_2CH_2O-$, il composto è noto come Tetroxoprim;

nella classe VI:

quando R_{25} = (VID) il composto è noto come Furaltadone,

quando R_{25} = (VIC) il composto è noto come Furazolium chloride,

quando R_{25} = (VIE) il composto è noto come Nifurfoline,

quando R_{25} = (VIA) il composto è noto come Nifurpirinol,

quando R_{25} = (VIB) il composto è noto come Nifurprazine;

nella classe VII:

quando R_{26} = H, il composto è noto come Sulfanilammide,

quando R_{26} = benzoile, il composto è noto come Sulfabenzamide,

quando R_{26} = acetile, il composto è noto come Sulfacetamide,

quando R_{26} = 3-metil-2-butenoile, il composto è noto come Sulfadicramide,

quando R_{26} = carbamoile, il composto è noto come Sulfanilylurea,

quando R_{26} = $NH_2C(S)$-, il composto è noto come Sulfathiourea,

quando R_{26} = 2-piridinile, il composto è noto come Sulfapyridine,

quando R_{26} = pirazinile, il composto è noto come Sulfapyrazine,

quando R_{26} = 2-pirimidinile, il composto è noto come Suilfadiazina,

quando R_{26} = 2-tiazolile, il composto è noto come Sulfathiazole,

quando R_{26} = salicil-4-ile, il composto è noto come acido 4-sulfanilamido salicilico,

quando R_{26} = 6-cloro-piridazinil-3-ile, il composto è noto come Sulfachloropyridazine,

quando R_{26} = 1-etil-1,2-diidro-2-osso-pirimidin-4-

ile, il composto è noto come Sulfacytine,

quando R_{26} = 5,6-dimetossi-pirimidin-4-ile, il composto è noto come Sulfadoxina,

quando R_{26} = 2,6-dimetossi-pirimidin-4-ile, il composto è noto come Sulfadimetoxina,

quando R_{26} = 4-metil-pirimidin-2-ile, il composto è noto come Sulfamerazina,

quando R_{26} = 5-metossi-pirimidin-2-ile, il composto è noto come Sulfameter,

quando R_{26} = 4,6-dimetil-pirimidin-2-ile, il composto è noto come Sulfametazina

quando R_{26} = 6-metossi-2-metil-pirimidin-4-ile, il composto è noto come Sulfametomidina,

quando R_{26} = 5-metil-pirimidin-2-ile, il composto è noto come Sulfaperine,

quando R_{26} = 2,6-dimetilpirimidin-4-ile, il composto è noto come Sulfisomidine,

quando R_{26} = 3-metossi-pirazin-2-ile, il composto è noto come Sulfalene,

quando R_{26} = 6-metossi-piridazin-3-ile, il composto è noto come Sulfametossipiridazina,

quando R_{26} = 4,6-dietil-1,3,5-triazin-2-ile, il composto è noto come Sulfasymazine,

quando R_{26} = 5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-ile, il composto è noto come Sulfaethidolo,

quando R_{26} = 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ile, il composto è noto come Sulfamethizolo,

quando R_{26} = 4-metossi-1,2,5-tiadiazol-3-ile, il composto è noto come Sulfametrole,

quando R_{26} = 4-metil-tiazol-2-ile, il composto è noto come Sulfametiltiazolo,

quando R_{26} = 3-metil-isotiazol-5-ile, il composto è noto come Sulfasomizole,

quando R_{26} = 4,5-dimetil-ossazol-2-ile, il composto è noto come Sulfamoxolo,

quando R_{26} = 3,4-dimetil-isossazol-5-ile, il composto è noto come Sulfisoxazole,

quando R_{26} = 4,5-dimetil-2-ossazolilamminoimmino metil, il composto è noto come Sulfaguanole,

quando R_{26} = 5-metil-isossazol-3-ile, il composto è noto come Sulfamethoxazole,

quando R_{26} = 1-fenil-1H-pirazol-5-ile, il composto è noto come Sulfaphenazole,

quando R_{26} = 4-metilammino sulfonilfenile, il composto è noto come 4'-(metilsulfamoil)sulfanilanilide,

quando R_{26} = 4-amminosulfonilfenile, il composto è noto come N^4 sulfanilylsulfanilamide,

quando R_{26} = 3,4-dimetilbenzoile, il composto è noto come N-sulfanil-3,4-xylamide,

quando R_{26} = 4-isopropossibenzoile, il composto è

noto come Sulfaproxyline;

nella classe VIII:

quando R_{27} = H, R_{28} = 2,4-diammino-6-carbossifenile, il composto è noto come Sulfachrysoidine,

quando R_{27} = H, R_{28} = 2,4-diamminofenile, il composto è noto come Sulfamidochrysoidine,

quando R_{27} = 4,6-dimetil-pirimidin-2-ile, R_{28} = 3-carbossi-4-idrossifenile, il composto è noto come Salazo suladimidine;

nella classe IX:

quando R_{29} = OH, R_{30} = COOH, il composto è noto come acido p-Amminosalicilico,

quando R_{29} = OH, R_{30} = idrazinocarbonile, il composto è noto come p-Amminosalicilidrazide,

quando R_{29} = OH, R_{30} = fenossicarbonile, il composto è noto come Fenilamminosalicilato,

quando R_{29} = H, R_{30} = 4-(ammino)fenilsulfinile, il composto è noto come 4,4'-Sulfinildianilina;

nella classe X:

quando R_{31} = ammino, R_{32} = 4-(idrossietilammino) fenile, il composto è noto come 2-p-Sulfanililanilino etanolo,

quando R_{31} = ammino, R_{32} = $-N=C(NH_2)_2$, il composto è noto come Sulfaguanidina,

quando R_{31} = NH_2-CH_2-, R_{32} = ammino, il composto è

noto come Mafenide,

quando R_{31} = benzilammino, R_{32} = ammino, il composto è noto come Benzilsulfamide,

quando R_{31} = ammino, R_{32} = 4-(carbossimetilammino) fenile, il composto è noto come Acediasulfone,

quando R_{31} = ammino, R_{32} = 4-(ammino)fenile, il composto è noto come Dapsone,

quando R_{31} = ammino, R_{32} = 4-(carbossipropionil ammino)fenile, il composto è noto come Succisulfone,

quando R_{31} = ammino, R_{32} = 4-(amminometil)fenile, il composto è noto come p-Sulfanililbenzilammina,

quando R_{31} = ammino, R_{32} = 2-ammino-tiazol-5-ile, il composto è noto come Tiazolsulfone;

nella classe XI:

quando R_{52} = C_2H_5, R_{53} = ammino, M = S, il composto è noto come Ethionamide,

quando R_{52} = H, R_{53} = $-NHNH_2$, M = O, il composto è noto come Isoniazide,

quando R_{52} = C_3H_7, R_{53} = ammino, M = S, il composto è noto come Protionamide,

quando R_{52} = H, R_{53} = (XIA), M = O, il composto è noto come Sulfoniazide,

quando R_{52} = H, R_{53} = (XIB), M = O, il composto è noto come Verazide,

quando R_{52} = H, R_{53} = (XIC), M = O, il composto è

noto come Opinazide,

quando R_{52} = H, R_{53} = (XID), M = O, il composto è noto come Salinazide,

quando R_{52} = H, R_{53} = (XIE), M = O, il composto è noto come Furonazide,

quando R_{52} = H, R_{53} = (XIF), M = O, il composto è noto come Glyconiazide;

nella classe XII:

quando R_{37} = Cl, il composto è noto come Clindamicina,

quando R_{37} = OH, il composto è noto come Lincomicina;

nella classe XIIIa :

quando R_{38} = acetile, R_{39} = isovalerile, R_{40} = H, R_{41} = H, il composto è noto come Josamicina,

quando R_{38} = propionile, R_{39} = propionile, R_{40} = H, R_{41} = H, il composto è noto come Midecamycin A_1,

quando R_{38} = H, R_{39} = butirrile, R_{40} = propionile, R_{41} = H, il composto è noto come Rokitamycin,

quando R_{38} = H, R_{39} = H, R_{40} = H, R_{41} =(XIIIaB), il composto è noto come Spiramycin I,

quando R_{38} = acetile, R_{39} = H, R_{40} = H, R_{41} = (XIIIaB), il composto è noto come Spiramycin II,

quando R_{38} = propionile, R_{39} = H, R_{40} = H, R_{41} = (XIIIaB), il composto è noto come Spiramycin III,

quando R_{38} = H, R_{39} = isovalerile, R_{40} = H, R_{41} = H, il composto è noto come Leucomicina;

nella classe XIIIb:

quando R_{47} = H, R_{48} = H, W = $-N(CH_3)CH_2-$, il composto è noto come Azithromycin,

quando R_{47} = CH_3, R_{48} = H, W = carbonile, il composto è noto come Clarithromycin,

quando R_{47} = H, R_{48} = H, W = carbonile, il composto è noto come Erythromycin,

quando R_{47} = H, R_{48} e W formano assieme (XIIIbA), il composto è noto come Dirithromycin;

nella classe XIVa:

quando R_{42} = OH, R_{43} = (S)-4-ammino-2-idrossibutirrile, R_{44} = OH, R_{45} = OH, il composto è noto come Amikacin,

quando R_{42} = ammino, R_{43} = (R)-4-ammino-2-idrossi butirrile, R_{44} = H, R_{45} = H, il composto è noto come Arbekacin,

quando R_{42} = ammino, R_{43} = H, R_{44} = H, R_{45} = H, il composto è noto come Dibekacin,

quando R_{42} = ammino, R_{43} = H, R_{44} = OH, R_{45} = H, il composto è noto come Tobramycin;

nella classe XIVb:

quando R_{46} = $-CH_2OH$, il composto è noto come Dihydrostreptomycin,

quando R_{46} = -CHO, il composto è noto come Streptomycin;

nella classe XIVc:

quando R_{49} = CH_3, il composto è noto come Spectinomycin,

quando R_{49} = C_4H_9, il composto è noto come Trospectomycin;

nella classe XIVd:

quando R_{50} = H, R_{51} = (XIVdA), il composto è noto come Micronomicin,

quando R_{50} = C_2H_5, R_{51} = 3-ammino-6-(amminometil)-3,4-diidro-2H-piran-2-ile, il composto è noto come Netilmicin,

quando R_{50} = H, R_{51} = 3-ammino-6-(amminometil)-3,4-diidro-2H-piran-2-ile, il composto è noto come Sisomicin;

nella classe XIVe:

quando R_{60} = ammino, R_{61} = (XIVeA) il composto è noto come Neomycin,

quando R_{60} = OH, R_{61} = (XIVeB) il composto è noto come Paromycin,

quando R_{60} = ammino, R_{61} = H, il composto è noto come Ribostamycin,

nella classe XV:

quando R_{54} = CH_3, il composto è noto come Rifampin,

quando R_{54} = ciclopentile, il composto è noto come Rifapentine;

nella classe XVIa:

quando X_b = N, R_{55} = H, R_{56} = OH, R_{57} = β-D-ribofuranosile, il composto è noto come Inosina,

quando X_b = N, R_{55} = ammino, R_{56} = H, R_{57} = 4-acetossi-3-(acetossimetil)1-butile, il composto è noto come Famciclovir,

quando X_b = C, R_{55} = H, R_{56} = ammino, R_{57} = β-D-ribo furanosile, il composto è noto come Tubercidin;

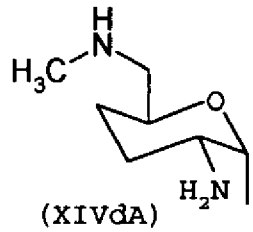
nella classe XVIb:

quando R_{58} = H, R_{59} = β-D-(2,3-dideossi)ribo furanosile, il composto è noto come Didanosine,

quando R_{58} = ammino, R_{59} = $CH_2OCH_2CH_2OH$, il composto è noto come Acyclovir,

quando R_{58} = ammino, R_{59} = $CH_2OCH_2CH_2OCOCH(NH_2)CH(CH_3)_2$, il composto è noto come Valacyclovir,

quando R_{58} = ammino, R_{59} = $CH_2OCH(CH_2OH)CH2OH$, il



(XIVdA)

composto è noto come Gancyclovir,

4. Composti secondo la rivendicazione 3 scelti tra i seguenti:

nella classe I :

quando R_1 = H, R_2 = H, R_3 = CH_3, R_4 = OH, R_5 = H, il composto è noto come Doxiciclina,

quando R_1 = H, R_2 = OH, R_3 = H, R_4 = OH, R_5 = H, il composto è noto come Oxytetraciclina,

quando R_1 = H, R_2 = OH, R_3 = CH_3, R_4 = H, R_5 = H, il composto è noto come Tetraciclina;

nella classe II:

quando R_6 = ciclopropile, R_7= H, R_8= F, R_9 = (IIA) con M = H, R_{10} = H, X = Y = C, il composto è noto come Ciprofloxacina,

quando R_6 = C_2H_5, R_7= H, R_8= H, R_9 = CH_3, R_{10} = valenza libera, X = N, Y = C, il composto è noto come Acido Nalidissico,

quando R_6 = C_2H_5, R_7= H, R_8= F, R_9 =(IIA) con M = H, R_{10} = H, X = Y = C, il composto è noto come Norfloxacina,

quando R_6 con R_{10} forma il radicale bivalente (IIN), R_7= H, R_8= F, R_9 = (IIA) con M = CH_3, X = Y = C, il composto è noto come Ofloxacina;

nella classe IIIa:

quando R_{11} = H, R_{12}= Cl, R_{13} = ammino, R_{14} = fenile, Z = S, il composto è noto come Cefaclor,

quando R_{11} = H, R_{12}= CH_3, R_{13} = ammino, R_{14} = fenile, Z = S, il composto è noto come Cephalexin,

quando R_{11} = H, R_{12}= (IIIaC), R_{13} = OH, R_{14} = fenile, Z

= S, il composto è noto come Cefamandole;

nella classe IIIb:

quando R_{15} = COOH, R_{16}= etenile, R_{17} = $-OCH_2OCOOH$, X = N, Y = C, il composto è noto come Cefixime,

quando R_{15} = $(CH_3)_2CHOCOOCH(CH_3)OCO-$, R_{16}= C_2H_5, R_{17} = OCH_3, X = N, Y = C, il composto è noto come Cefpodoxime Proxetil,

quando R_{15} = COOH, R_{16}= (IIIbF), R_{17} = OCH_3, X = N, Y = C, il composto è noto come Cefodizime;

nella classe IIIc:

quando R_{18} = (IIIcF), R_{19} = (IIIcN), il composto è noto come Cefazolin;

nella classe IVa:

quando R_{20} = (IVaA) e R_{21} = H, il composto è noto come Amoxicillina,

quando R_{20} = (IVaB) e R_{21} = H, il composto è noto come Ampicillina,

quando R_{20} = (IVaM) e R_{21} = H, il composto è noto come Apalcillina;

nella classe IVb:

quando R_{22} = H, R_{23} = (IVbD), il composto è noto come Imipenem;

nella classe IVc:

quando R_{33} = CH_3, R_{34} = CH_3, R_{35} = H, R_{36} = CH_3, il composto è noto come Aztreonam;

nella classe V:

quando R_{24} = OCH_3, il composto è noto come Trimetoprim;

nella classe VI:

quando R_{25} = (VIE) il composto è noto come Nifurfoline;

nella classe VII:

quando R_{26} = 5-metil-isossazol-3-ile, il composto è noto come Sulfamethoxazole;

nella classe X:

quando R_{31} = ammino, R_{32} = 4-(ammino)fenile, il composto è noto come Dapsone;

nella classe XI:

quando R_{52} = C_2H_5, R_{53} = ammino, M = S, il composto è noto come Ethionamide;

quando R_{52} = H, R_{53} = $-NHNH_2$, M = O, il composto è noto come Isoniazide,

nella classe XIIIb:

quando R_{47} = H, R_{48} = H, W = $-N(CH_3)CH_2-$, il composto è noto come Azithromycin,

quando R_{47} = CH_3, R_{48} = H, W = carbonile, il composto è noto come Clarithromycin;

quando R_{47} = H, R_{48} = H, W = carbonile, il composto è noto come Erythromycin,

nella classe XIVa:

quando R_{42} = OH, R_{43} = (S)-4-ammino-2-idrossibutirrile, R_{44} = OH, R_{45} = OH, il composto è noto come Amikacin,

quando R_{42} = ammino, R_{43} = H, R_{44} = OH, R_{45} = H, il composto è noto come Tobramycin;

nella classe XIVb:

quando R_{46} = -CHO, il composto è noto come Streptomycin;

nella classe XIVc:

quando R_{49} = CH_3, il composto è noto come Spectinomycin;

nella classe XIVd:

quando R_{50} = C_2H_5, R_{51} = 3-ammino-6-(amminometil)-3,4-diidro-2H-piran-2-ile, il composto è noto come Netilmicin;

nella classe XIVe:

quando R_{60} = ammino, R_{61} = (XIVeA) il composto è noto come Neomycin,

nella classe XV:

quando R_{54} = CH_3, il composto è noto come Rifampin,

nella classe XVIa:

quando X_b = N, R_{55} = H, R_{56} = OH, R_{57} = β-D-ribofuranosile, il composto è noto come Inosina,

quando X_b = N, R_{55} = ammino, R_{56} = H, R_{57} = 4-acetossi-3-(acetossimetil)1-butile, il composto è noto come Famciclovir,

nella classe XVIb:

quando R_{58} = H, R_{59} = β-D-(2,3-dideossi)ribo furanosile, il composto è noto come Didanosine,

quando R_{58} = ammino, R_{59} = $CH_2OCH_2CH_2OH$, il composto è noto come Acyclovir,

quando R_{58} = ammino, R_{59} = $CH_2OCH_2CH_2OCOCH(NH_2)CH(CH_3)_2$, il composto è noto come Valacyclovir,

quando R_{58} = ammino, R_{59} = $CH_2OCH(CH_2OH)CH2OH$, il composto è noto come Gancyclovir;

nella classe XVII:

O-2-ammino-2-deossi-α-D-glucopiranosil-(1→4)-O-[3-deossi-3-(metilammino)-α-D-xilopiranosil-(1→6)]-2-deossi-D-streptamina (Gentamicina A), acido (S)-2-ammino-5-[(amminoimminometil) ammino]pentanoico (Arginina), (+)-2,2'-(etilendiimmino)di-1-butanolo (Ethambutol), 1-ammino adamantano (Amantadine), 2',3'-dideossicitidina (zalcitabine), Pirazinamide, Morfazinamide, Teicoplanina, Vancomicina.

5. Sali nitrati secondo le rivendicazioni 1-4 in cui si utilizzano uno o più isomeri (anche gli isomeri ottici) dei composti descritti nelle rivendicazioni 1-4.

6. Sali nitrati secondo le rivendicazioni 1-5 contenenti una mole di ione nitrato/mole di composto.

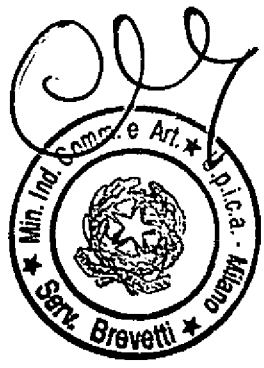
7. Composti di sali nitrati di agenti antimicrobici secondo le rivendicazioni 1-7, escludendo i sali nitrati di Eritromicina, Isoniazide, Pirazinamide, Metronidazolo, Aciclovir.

8. Uso dei sali nitrati secondo le rivendicazioni 1-6 per la preparazione di medicamenti come antimicrobici.

9. Uso dei sali nitrati secondo la rivendicazione 8 per la preparazione di medicamenti antivirali, antifungini e antibatterici.

Milano, 26 GEN. 2000

p. Nicox S.A.

SAMA PATENTS

Daniele Sama