



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 246 155**

⑫ Número de solicitud: 200401767

⑬ Int. Cl.:

C07D 491/20 (2006.01)

C07D 235/14 (2006.01)

C07D 307/83 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

⑭

PATENTE DE INVENCION

B1

⑮ Fecha de presentación: **19.07.2004**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **01.02.2006**

Fecha de la concesión: **22.02.2007**

⑰ Fecha de anuncio de la concesión: **16.03.2007**

⑱ Fecha de publicación del folleto de la patente:
16.03.2007

⑲ Titular/es: **Universidad de Oviedo**
Pza. del Riego, s/n
33003 Oviedo, Asturias, ES

⑳ Inventor/es: **Barluenga Mur, José;**
Aznar Gómez, Fernando;
Cabal Naves, María-Paz;
García Delgado, Ana-Belén y
Valdés Gómez, Carlos

㉑ Agente: **No consta**

㉒ Título: **Nuevas espiropiperidilrifamicinas.**

㉓ Resumen:

Nuevas espiropiperidilrifamicinas.

Objeto

Nuevos derivados de rifamicina de la familia de las espiropiperidilrifamicinas que exhiben una alta actividad anti-biótica.

Descripción

Los derivados de espiropiperidilrifamicinas descritos se obtienen por reacción de condensación entre N-sustituidas-4-piperidonas y 3-amino-4-deoxo-4-iminorifamicina S en condiciones suaves y con buenos rendimientos.

Las espiropiperidil rifamicinas objeto preparadas se caracterizan por presentar los siguientes grupos funcionales

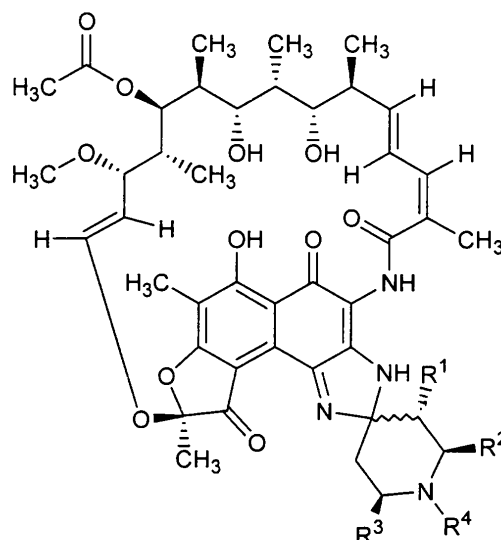
R¹ es hidrógeno ó alquilo

R² es hidroxialquilo, fenilo ó arilo sustituido

R³ es fenilo ó arilo sustituido

R⁴ es hidrógeno, alquilo, alilo u homo alilo.

Las nuevas espiropiperidilrifamicinas presentan *in vitro* una potente actividad antimicrobacteriana general superior a rifampicina-rifabutina en la cepa de referencia *Mycobacterium tuberculosis* ATCC 37837. Del mismo modo destaca el comportamiento *in vitro* de las espiropiperidilrifamicinas frente cepas de *Mycobacterium avium-intracellulare* complex analizadas



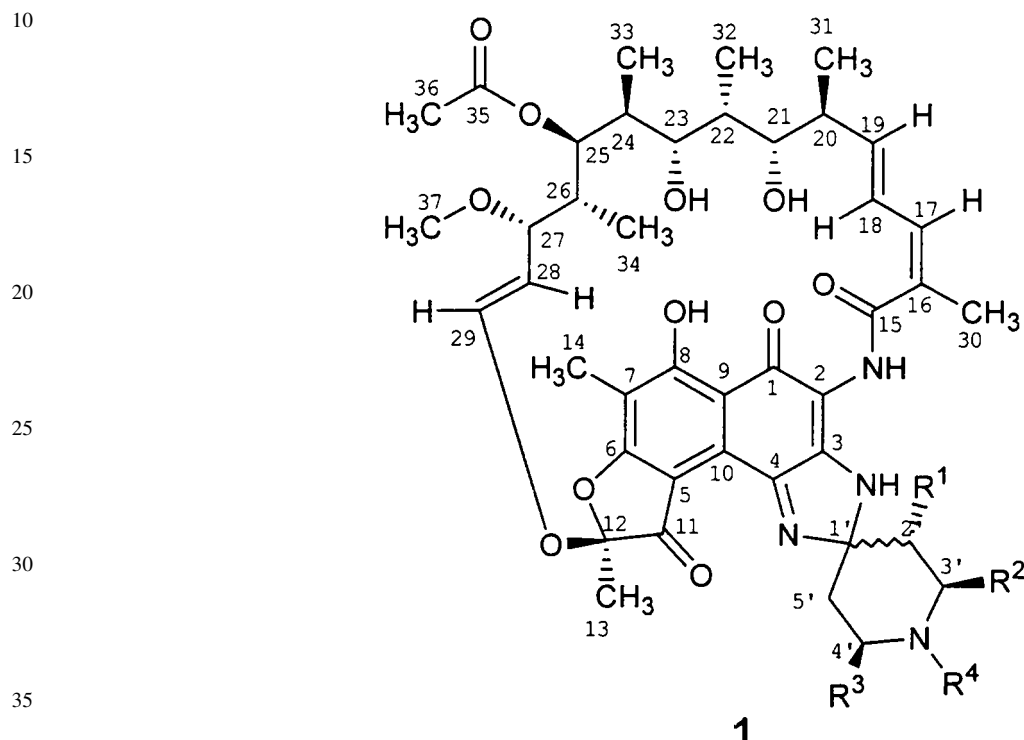
Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Nuevas espiropiperidilrifamicinas.

5 **Campo temático**

La presente invención está relacionada con unos nuevos derivados de rifamicina de la familia de las espiropiperidilrifamicinas, de fórmula general (1) que exhiben una alta actividad antibiótica.



Los derivados de espiropiperidilrifamicinas descritos en la presente invención se obtienen por reacción de condensación entre *N*-sustituidas-4-piperidonas de fórmula (2) y 3-amino-4-deoxo-4-iminorifamicina S de fórmula (3), en un procedimiento que tiene lugar en condiciones suaves y con buenos rendimientos.

Estado de la técnica previo

Las rifamicinas se aislaron por primera vez en 1959 de cultivos de *Nocardia Mediterranei* como una mezcla compleja de rifamicinas A-E (P. Sensi, P. Margalith, M. Timbal, *II Fármaco, Ed. Sc.* 1959, 14, 146-147). Pertenecen a la familia de las ansamicinas, antibióticos de gran interés frente a bacterias como Gram-positivas y micobacterias como *M. tuberculosis*, también poseen actividad frente a la DNA-dependiente RNA polimerasa bacteriana [(a) C. Bartolucci, L. Cellai, P. Di Fillipo, A. Segre, M. Brufani, L. Filocamo, A. Bianco, M. Guiso, V. Brizzi, A. Benedetto, A. Di Caro, G. Elia, *Fármaco* 1992, 47, 1367. (b) C. Bartolucci, L. Cellai, P. Di Fillipo, M.A. Iannelli, A. Segre, M. Brufani, L. Filocamo, A. Bianco, M. Guiso, V. Brizzi, A. Benedetto, A. Di Caro, *Pharm. Pharmacol. Lett.* 1993, 3, 1.].

La estructura de las rifamicinas fue determinada por degradación química de la rifamicina S, por estudios espectroscópicos de RMN [(a) R. Cricchio, P. Antonini, G. C. Lancini, G. Tamborín, R. J. White, E. Martinelli, *Tetrahedron* 1980, 36, 1415; (b) M. Taguchi, Y. Yamane, N. Aikawa, G. Tsukamoto, *Chem. Pharm. Bull.* 1988, 36, 4157; (c) L. Santos, M.A. Medeiros, S. Santos, M.C. Costa, R. Tavares, M.J.M. Curto, *J. Mol. Structure* 2001, 61, 563-564] y por estudios cristalográficos de rayos X [(a) J-C. Colleter, M. Gadret, M. Goursolle, J-M. Leger, C. R. Acad. Sc. Paris Ser. C 1974, 279, 1115; (b) L. Cellai, S. Cerrini, A. Segre, M. Brufani, W. Fedeli, A. Vaciago, *J. Org. Chem.* 1982, 47, 2652; (c) C. Bartolucci, L. Cellai, S. Cerrini, D. Lamba, A. Segre, V. Brizzi, M. Brufani, *Helv Chim. Acta* 1990, 73, 185]. Presentan como característica estructural común una cadena alifática de 17 átomos de carbono, llamada ansa, que conecta dos posiciones no adyacentes de un núcleo aromático plano cromóforo de naftohidroquinona, unido por un grupo amida.

La potente actividad de estos compuestos es consecuencia de la inhibición específica de la RNA polimerasa bacteriana mediante la formación de un complejo 1:1 muy estable entre el fármaco y el enzima, como se ha puesto de manifiesto en una investigación sobre la rifampicina. Se ha propuesto un modelo en el cuál el enzima envuelve al fármaco por la cara hidrófila y por debajo del núcleo aromático, de tal forma que las posiciones C₃ y C₄ no participan en la unión. Los estudios de relación estructura-actividad llevados a cabo con distintas rifamicinas concluyen que para

poder mantener la actividad inhibitoria son necesarios los siguientes elementos estructurales: grupo hidroxilo o cetona en C₁ y C₈, grupos hidroxilos en posición C₂₁ y C₂₃, una relación espacial determinada entre los grupos funcionales y un puente ansa (P. Sensi, *P. Appl. Chem.* 1975, 41 15-29).

Se han preparado cientos de rifamicinas semisintéticas en un intento de obtener sustancias con mejores actividades biológicas; la mayor parte de ellas presentan modificaciones en las posiciones C₄ (rifamida) y C₃ (rifampicina). Estos cambios estructurales no afectan a la acción de la sustancia sobre el enzima de una forma critica, sino que modifican otros parámetros importantes como la permeabilidad de las membranas celulares, propiedades farmacocinéticas y resorción (S. Lancini, W. Zanichelli, D. Perlmann, Ed. Academia Press, N.Y. 1977, 531-600).

Las espiropiperidilrifamicinas [4-deoxo-3,4-(2-espiro(4-piperidil)rifamicina S], de fórmula general 1, son una clase de antibióticos semisintéticos derivados de las rifamicinas en los cuales los carbonos C₃ y C₄ están incorporados a un anillo de imidazol que a su vez posee una piperidina espirocíclica [(a) A. Sanfilippo, C. Della Bruna, L. Marsili, E. Morvillo, C.R. Pasqualucci, G. Schioppacasi, D. Ungheri, *J. Antib.* 1980, 33, 1193; (b) L. Marsili, E. Morvillo, C.R. Pasqualucci, A. Vigevani, B. Gioia, G. Schioppacasi, G. Orondo, *J. Antib.* 1981, 34, 1033]. El átomo de nitrógeno del anillo de la piperidina puede poseer diversos sustituyentes (R⁴= restos alquilo lineales y ramificados, alquilo funcionalizados, bencilo, acetilo y etoxicarbonilo) [(a) L. Marsili, V. Rosetti, C.R. Pasqualucci, U.S. Patent 4,086,225, 1978; (b) L. Marsili, V. Rosetti, C.R. Pasqualucci, German Patent Appl. 2,825,445, 1979.]. Entre éstas espiropiperidilrifamicinas, la rifabutina (R¹=R²=R³=H y R⁴=ⁱBu) (L. Marsili, V. Rosetti, C.R. Pasqualucci, U.S. Patent 4,219,478, 1980); se ha empleado con fines terapéuticos como una multidroga para el tratamiento de la tuberculosis y contra las infecciones MAC (*Mycobacterium Avium-Mycobacterium intracellulare Complex*) en pacientes del SIDA.

De acuerdo con todo lo anterior el objetivo de ésta invención es la síntesis de nuevos derivados estructurales de espiropiperidilrifamicinas que posean mayor actividad biológica que los existentes en la actualidad.

Descripción detallada de la invención

La figura 1 representa el objeto de la presente invención que consiste en la obtención en un paso de las espiropiperidilrifamicinas (RFA), de fórmula general (1), por una reacción de condensación entre las N-sustituidas-4-piperidonas, de fórmula general (2), [(a) J. Barluenga, F. Aznar, M-P. Cabal, C. Valdés, *J. Org. Chem.* 1993, 58, 3391; (b) J. Barluenga, F. Aznar, C. Valdés, C. Ribas, *J. Org. Chem.* 1998, 63, 3918; (c) A-B. García, C. Valdés, M-P. Cabal, *Tetrah. Letter* 2004, 45, 4357] y el intermedio 3-amino-4-deoxo-4-iminorifamicina S de fórmula (3).

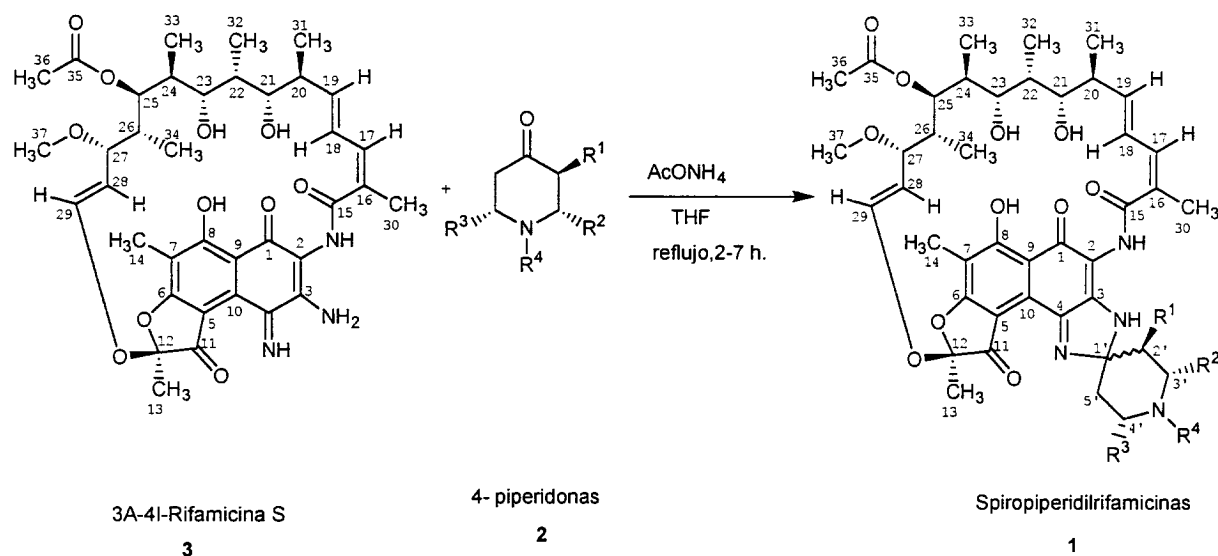
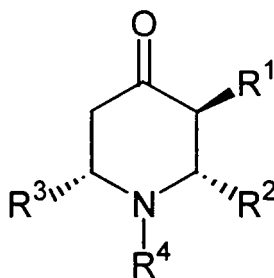


Figura 1.- Descripción de la invención

La síntesis del intermedio de fórmula (3) a partir de la Rifamycin S se ha descrito previamente por diferentes procedimientos: L. Marsili, V. Rosseti, C.R. Pasqualucci; U.S. Patent 4,017,481, 1977 and German Patent Apl. 2,825, 445, 1979.

Las 4-piperidonas de fórmula 2, empleadas en ésta invención, son compuestos disustituidos o trisustituidos de acuerdo con la siguiente tabla

TABLA 1

4-piperidonas de fórmula (2), empleadas en ésta invención**2**

<u>Compuesto 2</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>
2a	Me	CH ₂ OH	Ph	H
2b	Me	CH ₂ OH	4-MeO-Ph	H
2c	H	Ph	Ph	H
2d	H	4-MeO-Ph	4-MeO-Ph	H
2e	H	4-F-Ph	4-F-Ph	H
2f	H	2-I-Ph	2-I-Ph	H
2g	H	Ph	Ph	alilo
2h	H	4-MeO-Ph	4-MeO-Ph	alilo
2i	H	3,4-di-MeO-Ph	3,4-di-MeO-Ph	alilo
2j	H	4-F-Ph	4-F-Ph	alilo
2k	H	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	alilo
2l	H	2-Br-Ph	2-Br-Ph	alilo
2m	H	3-Br-Ph	3-Br-Ph	alilo
2n	H	2-I-Ph	2-I-Ph	alilo
2o	H	Ph	Ph	homoalilo
2p	H	Ph	Ph	Bu

Los derivados de espiropiperidil rifamicinas (1) objeto de la presente invención se caracterizan por presentar los siguientes grupos funcionales

R¹ es hidrógeno ó alquilo

R² es hidroxialquilo, fenilo ó arilo sustituido en las posiciones 2 ó 3, ó 4 o disustituido 3,4

R³ es fenilo ó arilo sustituido en las posiciones 2 o 3, ó 4 ó disustituido 3,4

R⁴ es hidrógeno, alquilo, alilo u homo alilo.

Las espiropiperidilrifamicinas de fórmula 1, objeto de ésta invención, se representan en la siguiente tabla

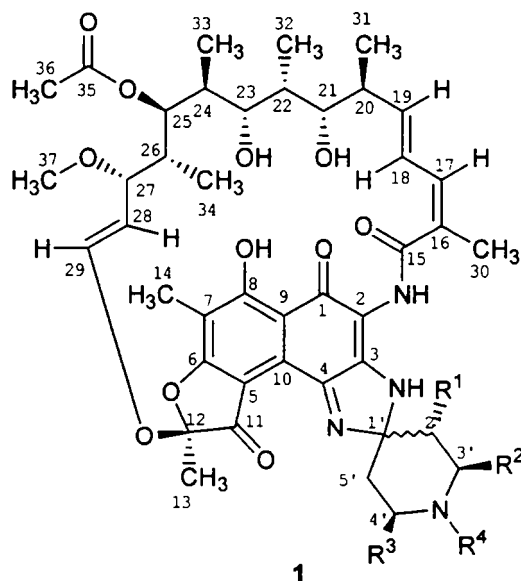


TABLA 2

Las espiropiperidilrifamicinas (RFA) de fórmula (1), objeto de esta invención

Comp. 1	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>Tr (h)</u>	<u>Rto. (%)</u>	<u>Rel. Diast. (M:m)</u>
RFA 1	Me	CH ₂ OH	Ph	H	48	27	90:10
RFA 2	Me	CH ₂ OH	4-MeO-Ph	H	48	33	90:10
RFA 3	H	Ph	Ph	H	5	71	68:32
RFA 4	H	4-MeO-Ph	4-MeO-Ph	H	3	69	74:26
RFA 5	H	4-F-Ph	4-F-Ph	H	3.5	70	75:25
RFA 6	H	2-I-Ph	2-I-Ph	H	6	75	80:20
RFA 7	H	Ph	Ph	alilo	1.5	68	73:27
RFA 8	H	4-MeO-Ph	4-MeO-Ph	alilo	2	65	78:22
RFA 9	H	3,4-di-MeO-Ph	3,4-di-MeO-Ph	alilo	3	62	76:24
RFA 10	H	4-F-Ph	4-F-Ph	alilo	3	69	76:24
RFA 11	H	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	alilo	4.4	67	74:26
RFA 12	H	2-Br-Ph	2-Br-Ph	alilo	2	63	75:25
RFA 13	H	3-Br-Ph	3-Br-Ph	alilo	3	63	80:20
RFA 14	H	2-I-Ph	2-I-Ph	alilo	5	69	76:24
RFA 15	H	Ph	Ph	homoalilo	1.5	60	73:27
RFA 16	H	Ph	Ph	Bu	4	62	75:25

El procedimiento de síntesis de los derivados de espiropiperidilrifamicinas, de fórmula general (1), objeto de la presente invención, se caracteriza por la reacción entre el intermedio 3-amino-4-iminorifamicina S y las 4-piperidonas disustituidas ó trisustituidas en un disolvente no halogenado, y en presencia de una base La reacción que se lleva a cabo preferentemente a reflujo, se monitoriza hasta la desaparición del intermedio 3-amino-4-iminorifamicina S.

El procedimiento de síntesis de derivados de espiropiperidilrifamicinas, de fórmula general (1), objeto de la presente invención, se caracteriza por la reacción entre el intermedio 3-amino-4-iminorifamicina S y las 4-piperidonas disustituidas ó trisustituidas utilizando de forma preferente en un éter cíclico (THF) como disolvente.

El procedimiento de síntesis de derivados de espiropiperidilrifamicinas, de fórmula general (1), objeto de la presente invención, se caracteriza por la reacción entre el intermedio 3-amino-4-iminorifamicina S y las 4-piperidonas disustituidas ó trisustituidas en presencia de acetato amónico como base preferida. La reacción que se lleva a cabo preferentemente a reflujo, se monitoriza hasta la desaparición del intermedio 3-amino-4-iminorifamicina S.

El procedimiento de síntesis de derivados de espiropiperidilrifamicinas, de fórmula general (1), objeto de la presente invención, se caracteriza por la reacción entre el intermedio 3-amino-4-iminorifamicina S y las 4-piperidonas disustituidas ó trisustituidas se lleva a cabo preferentemente a reflujo. se monitoriza hasta la desaparición del intermedio 3-amino-4-iminorifamicina S.

El procedimiento de síntesis de derivados de espiropiperidilrifamicinas, de fórmula general (1), objeto de la presente invención, se caracteriza por la reacción entre el intermedio 3-amino-4-iminorifamicina S y las 4-piperidonas disustituídas ó trisustituídas se monitoriza por HPLC hasta la desaparición del intermedio 3-amino-4-iminorifamicina S.

Los derivados de espiropiperidilrifamicinas, de fórmula general (1), objeto de la presente invención, se purifican del crudo de reacción obtenido y se aíslan mediante técnica como cristalización ó liofilización.

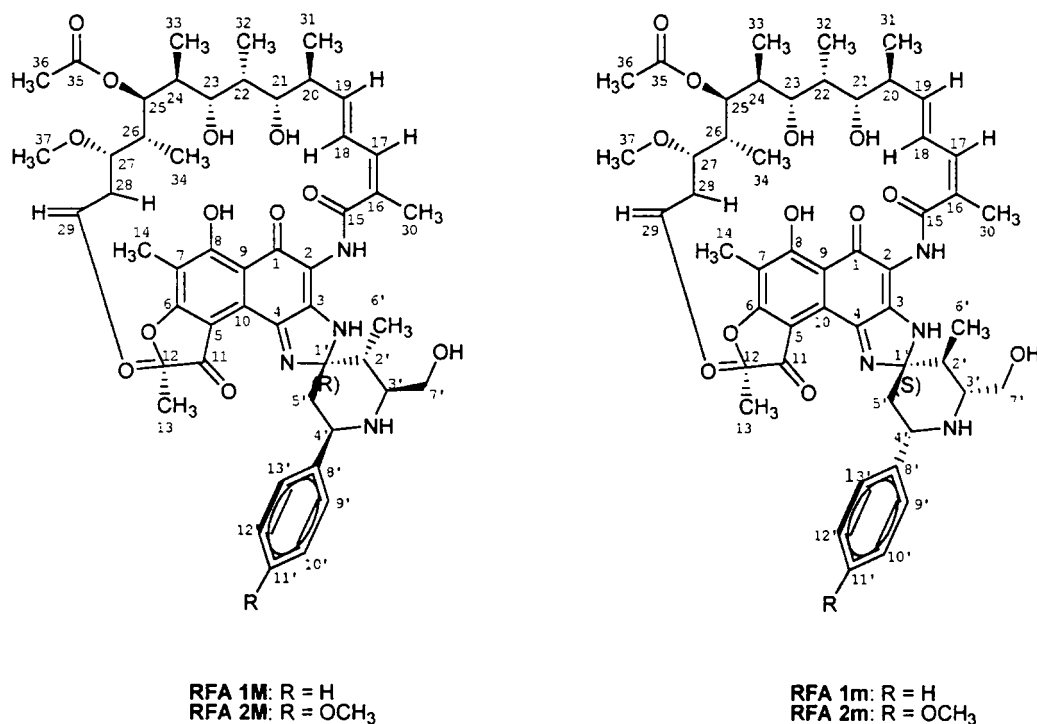
La naturaleza básica de los derivados de espiropiperidilrifamicinas, de fórmula general (1), objeto de la presente invención permite su aislamiento en forma de sus sales galénicamente aceptables.

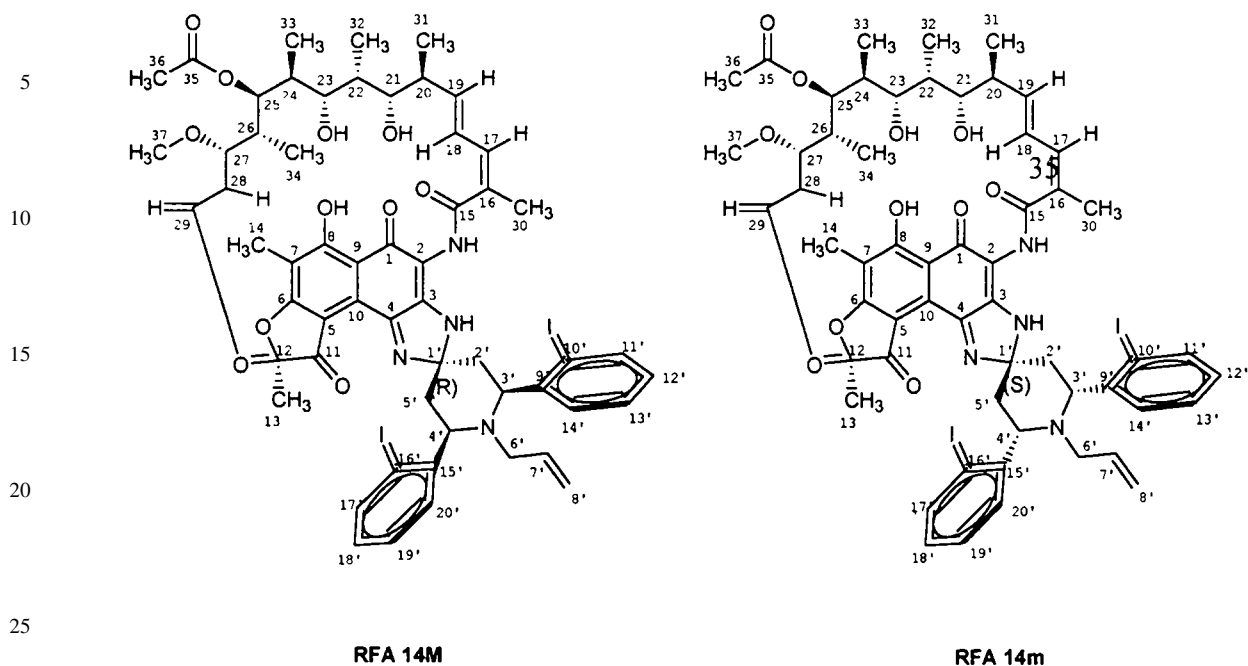
El procedimiento de síntesis de derivados de espiropiperidilrifamicinas, de fórmula general (1), da lugar a la formación de un nuevo centro estereogénico en el átomo de carbono espiránico C-1'. Los nuevos análogos preparados de ésta forma constituyen el primer ejemplo conocido hasta el momento, en el que se emplean 4-aminopiperidonas enantioméricamente puras en la reacción de condensación con el intermedio 3-amino-4-iminorifamicina S, así como piperidonas sustituidas en las posiciones 2,3 y 6 del anillo de la piperidina.

La reacción de condensación se llevó a cabo con las enantioméricamente trisustituídas 4-piperidonas (-)-(2R,3S,6S)-2-hidroximetil-3-metil-6-fenil-4-piperidona (2a) y (-)-(2R,3S,6S)-2-hidroximetil-3-metil-6-*p*-metoxifenil-4-piperidona (2b) y con las meso-2,6-disustituídas-4-piperidonas (2e-q). En todos los casos se obtienen las correspondientes espiropiperidilrifamicinas (1) o RFA como una mezcla de diastereoisómeros en proporciones que varían de (80:20) a (90:10), según se ha determinado por HPLC. La mezcla de diastereoisómeros se han podido separar y aislar mediante TLC preparativa. Los productos aislados presenta un aspecto de sólidos de un color rojo burdeos a violeta, solubles en la mayoría de los disolventes orgánicos e insolubles en agua.

Figura 2

Estructura de los dos diastereoisómeros de fórmula general 1





Estudios exhaustivos 2D de ^1H y ^{13}C -RMN, basado en sus espectros de gHSQC y gHMBC, han sido necesarios para poder asignar todas las señales de la molécula, así como la configuración del nuevo centro estereogénico, el carbono espiránico C-1' (E. Rubio, I. Merino, A-B. García, M-P. Cabal, C. Ribas, M. Bayod-Jasanada, trabajo en preparación).

Los derivados de espiropiperidilrifamicinas descritos en la presente invención, presentan una notable actividad biológica.

La tuberculosis multirresistente se define como aquella tuberculosis que está ocasionada por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes simultáneamente al menos a isoniácida y rifampicina. Su incidencia se ha incrementado en los últimos años de manera alarmante en numerosas regiones a lo largo del mundo. La importancia de este problema queda patente en la decisión tomada por la OMS en 1994 de poner en marcha el plan, actualmente vigente (*Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis* WHO/TB/2003.320-WHO/CDS/RMD/2003.3), para el control y vigilancia a nivel mundial de la tuberculosis multirresistente. Se han planteado diferentes estrategias para hacer frente a este grave problema que amenaza la salud mundial. Entre ellas está el desarrollo de nuevos fármacos que permitan combatir con eficacia este tipo de cepas. Conviene recordar que los fármacos para el tratamiento de la tuberculosis se dividen en “drogas de primera línea” y “drogas de segunda línea” términos que aluden indirectamente a la mayor efectividad de los primeros, y que resultan imprescindibles en cualquier régimen terapéutico para garantizar la curación de la tuberculosis. Solamente 4 fármacos integran este grupo (isoniácida, rifampicina, pirazinamida, etambutol) el resto de fármacos con actividad antimicobacteriana actualmente disponibles se engloban dentro de las “drogas de segunda línea”. Resulta pues vital desarrollar nuevos fármacos que permitan reforzar o mejorar esa “primera línea” terapéutica. Para el tratamiento de la tuberculosis son necesarias las combinaciones de fármacos durante largos periodos de tiempo. Actualmente, el tratamiento de elección tiene una duración de 6 meses y contempla la asociación de isoniácida + rifampicina + pirazinamida durante 2 meses seguidos de isoniácida + rifampicina 4 meses más.

En el estudio llevado a cabo destaca el comportamiento de los análogos analizados que evidenciaron *in vitro* una potente actividad antimicobacteriana general (CIM < 0,1 $\mu\text{g/ml}$), incluso superior a rifampicina-rifabutina en la cepa de referencia *Mycobacterium tuberculosis* ATCC 37837 que acredita un alto grado de resistencia a la rifampicina.

Por otro lado, relacionado con la epidemia del SIDA y debido al uso generalizado en la medicina moderna de fármacos antitumorales e inmunosupresores, se han incrementado de las infecciones producidas por las denominadas “micobacterias atípicas” (también conocidas como “micobacterias ambientales oportunistas” o como “micobacterias no-tuberculosas”). Este término engloba a un buen número de especies diferentes de las que se desconoce tanto su modo de transmisión como sus mecanismos de resistencia a los antimicrobianos. El hecho patente es que se comportan como microorganismos habitualmente resistentes a los fármacos con actividad antimicobacteriana y suponen una seria amenaza para el tipo de pacientes comentado previamente. De las numerosas especies aisladas destacan por su frecuencia: *Mycobacterium avium-intracellulare* complex que produce serias infecciones diseminadas y que produce patología pulmonar indistinguible de la que produce M tuberculosis. *Mycobacterium avium-intracellulare* complex se comporta como multirresistente a fármacos de “primera” y “segunda línea”; en todos los regímenes terapéuticos

ES 2 246 155 B1

se contempla la rifabutina como tratamiento de elección, asociado a un macrólido y a una quinolona. La elevada toxicidad *in vivo* representa un inconveniente habitual para la rifabutina. *Mycobacterium kansasii* suele tener un patrón de sensibilidad mucho más variable, si bien suele exhibir resistencia a isoniacida y etambutol.

5 En el estudio realizado destaca el comportamiento *in vitro* de los análogos frente a las 5 cepas de *Mycobacterium avium-intracellulare* complex analizadas, siendo las cinco cepas sensibles al menos a 3 de los análogos estudiados, por el contrario todas ellas manifestaron resistencia a rifampicina-rifabutina (CIM $>1 \mu\text{g/ml}$). En cuanto a las 4 cepas de *Mycobacterium kansasii* todos los análogos tuvieron un comportamiento similar a rifampicina-rifabutina.

10 En la Tabla 3 de la página siguiente se representan los resultados obtenidos en el estudio de actividad biológica de las nuevas espiropiperidinilrifamicinas (RFA)

Las entradas 1-5 muestran los resultados obtenidos frente a: cepas de colección (cada una resistente a uno de los fármacos comerciales ensayados: pirazinamida 1 isoniazida IZ, etambutol EB, rifampicina RI y 2 thiophene carboxylic acid hydrazide TCH, este último se utiliza como control al ser todos los *Mycobacterium* resistentes a él.

15 Las entradas 6-10: muestran los resultados obtenidos frente 52 cepas ensayadas, clasificadas e función de la resistencia observada frente a los fármacos comerciales.

20 Las entradas 11 y 12 muestran los resultados obtenidos frente: 9 cepas *Mycobacterium* atípicas.

25 (Tabla pasa a página siguiente)

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 3. Ensayos de actividad biológica.

n°	Cepa	PZ	IZ	EB	RI	SM	TCH	RFB	RFA 7M	RFA 4M	RFA 3M	RFA 3m	RFA 5M	RFA 15M	RFA 16M	Control
1	Concentración analizada µg/ml Mycobacterium tuberculosis ATCC 35837	25	0.2	5	1	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	Ok
2	Mycobacterium tuberculosis ATCC 35820	s	s	s	R	s	R	R	R	s	s	s	s	R	s	Ok
3	Mycobacterium tuberculosis ATCC 35838	s	s	R	s	s	R	s	s	s	s	s	s	s	s	Ok
4	Mycobacterium tuberculosis ATCC 35822	s	R	s	s	s	R	s	s	s	s	s	s	s	s	Ok
5	Mycobacterium tuberculosis H37 RV	s	s	s	s	s	R	s	s	s	s	s	s	s	s	Ok
6	Mycobacterium tuberculosis 38 cepas ensayadas	s	s	s	s	s	R	s	s	s	s	s	s	s	s	Ok
7	Mycobacterium tuberculosis 8 cepas ensayadas	R	s	s	s	s	R	s	s	s	s	s	s	s	s	Ok
8	Mycobacterium tuberculosis 2 cepas ensayadas	s	R	s	s	s	R	s	s	s	s	s	s	s	s	Ok
9	Mycobacterium tuberculosis 3 cepas ensayadas	s	s	s	s	R	R	s	s	s	s	s	s	s	s	Ok
10	Mycobacterium tuberculosis 1 cepa ensayada	s	R	s	s	R	R	s	s	s	s	s	s	s	s	Ok
11	Mycobacterium avium-intracellulare complex 5 cepas ensayadas	R	R	R	R	s/R	R	R	R	s/R	s	s	s	s/R	s/R	Ok
12	Mycobacterium Kansasi 4 cepas ensayadas	R	R	R	s	R	R	s	s	s	s	s	s	s	s	Ok

Ejemplos*Espectroscopia de RMN*

5 Los espectros de resonancia magnética nuclear y los estudios de correlación bidimensionales se llevaron a cabo en un Bruker AV-400 operando a una frecuencia de 400.13 y 100.61 MHz para ^1H y ^{13}C respectivamente, empleando una sonda reversa QXI $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}/^{31}\text{P}$ de 5 mm incluyendo un z-gradient coil. Las muestras preparadas contenían entre 30-50 mg de compuesto, se empleó benceno deuterado (C_6D_6), excepto en el caso del compuesto 1 RFA-1m en el que se ha empleado cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente. Los desplazamientos químicos están expresados en 10 ppm (partes por millón) y están referidos a la señal residual del disolvente (δ 7,16 para ^1H y de 128,39 para ^{13}C).

Espectrometría de masas

15 Los espectros de masas de alta resolución se llevaron a cabo en un Finnigan-Matt 95, utilizando procedimientos de impacto electrónico, electro spray positivo (ES pos.) y FAB⁺.

Puntos de fusión

20 Los puntos de fusión no han sido corregidos y se midieron en un aparato Büchi-Tottoli.

TLC

25 La cromatografía de capa fina se realizó sobre placas de sílica gel (Merck 60 G). Para la cromatografía en columna se empleó gel de sílice 60 (230-240 mesh) como fase estacionaria. La cromatografía preparativa se llevó a cabo utilizando placas de vidrio (20 x 20 cm) de gel de sílice (Merck 60 F₂₅₄).

HPLC

30 En el caso de los productos 1 RFA-1 y 1 RFA-2, los crudos de las reacciones se purificaron mediante ésta técnica empleando un aparato Waters LC Module I plus, a temperatura ambiente, utilizando un detector V-UV Photodiode-Array y una columna de fase reversa (Kromasil 100 C8 5 μm 25x 1.0). La fase móvil empleada fue una mezcla 1:1 de acetonitrilo : tampón de fosfatos, $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ (0,05 M) a pH 6,8 y flujo de 5,5 ml/min.

Método general para la preparación de los derivados 1 RFA-1 y 1 RFA-2

35 Se disuelven 100 mg de piperidona (2a-b), en 15 ml de tetrahydrofurano (THF) a temperatura ambiente, a continuación se adicionan 2 equivalentes de acetato amónico y un equivalente del intermedio 3A-4I-rifamicina S (3). La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 24 horas. Transcurrido ese tiempo se deja que alcance la temperatura ambiente y se adicionan 0.5 equivalentes más del intermedio 3A-4I-rifamicina S (3) y la mezcla se deja agitar a reflujo 40 durante 24 horas. Transcurrido ese tiempo se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente y se adiciona dietil éter (30 ml), se filtra sobre celita y se lava de nuevo con dietil éter (2 x 15 ml). La fase orgánica se lava con una disolución tampón (pH 7,6), de $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 0.05 M (3 x 15 ml), se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra a sequedad. El sólido obtenido es una mezcla formada principalmente por el exceso del intermedio 3A-4I-rifamicina S (3) y los nuevos derivados, los cuales al lavar con ácido acético al 4% (se lava tantas veces como sea necesario, 45 de modo que por TLC no aparezcan productos violetas) pasan a la fase acuosa en forma de acetatos mientras que el precursor se mantiene en la fase etérea. La fase acuosa violeta se extrae con cloroformo, dejando tiempos de decantación largos. La capa orgánica así obtenida, se lava con la disolución tampón mencionada anteriormente (porciones de 30 ml) hasta que las aguas de lavado tengan un pH neutro. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro y se filtra. Los disolventes se evaporan a presión reducida y se obtiene un residuo que corresponde principalmente a 50 la mezcla de diastereoisómeros (90:10), los cuales se separan mediante HPLC empleando como eluyente una mezcla tampón fosfatos: acetonitrilo 1:1 a pH 6,8. Los productos se aislan por extracción con cloroformo (CHCl_3), secado sobre sulfato de sodio anhidro, filtrado y evaporación de las fracciones cromatográficas seleccionadas. Los productos se presentan como sólidos violetas.

55 El producto se aísla por liofilización, extracción y evaporación o cristalización de las fracciones cromatográficas seleccionadas

Ejemplo 1

60 *Preparación de 4-deoxo-3,4-[(2R)-2-espiro(6-fenil-2-hidroximetil-3-metil-4-piperidil)-2,5-dihidro-1H-imidazo]rifamicina S (1 RFA-1M)*

65 P.f.: 152-55°C
 UV ($\lambda = 254 \text{ nm}$): 243,1; 278,1; 321,1.
 HRMS (EI): 910,4371 (calculado para $\text{C}_{50}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_{12}$: 910, 4364)
 TLC: Rf: 0,20 (tolueno:metanol:acetato de etilo 6:1:1).

ES 2 246 155 B1

Ejemplo 2

Preparación de 4-deoxo-3,4-[(2S)-2-espiro(6-fenil-2-hidroximetil-3-metil-4-piperidil)-2,5-dihidro-1H-imidazo]rifamicina S (1 RFA-1m)

P.f.: 159-62°C
 UV (λ , = 254 nm): 240,1; 278,1; 317,1.
 HRMS (EI): 910,4388 (calculado para $C_{50}H_{62}N_4O_{12}$: 910, 4364)
 TLC: Rf: 0,39 (tolueno:metanol:acetato de etilo 6:1:1).

Ejemplo 3

Preparación de 4-deoxo-3,4-[(2R)-2-espiro(2-hidroximetil-3-metil-6-p-metoxifenil-4-piperidil)-2,5-dihidro-1H-imidazo]rifamicina S (1RFA-2M)

P.f.: 171-74°C
 UV (λ , = 254 nm): 242,1; 278,1; 320,1.
 HRMS (EI): 940,4474 (calculado para $C_{51}H_{64}N_4O_{13}$: 940, 4470)
 TLC: Rf: 0,33 (tolueno:metanol:acetato de etilo 6:1:1).

Ejemplo 4

Preparación de 4-deoxo-3,4-[(2S)-2-espiro(2-hidroximetil-3-metil-6-p-metoxifenil-4-piperidil)-2,5-dihidro-1H-imidazo]rifamicina S (1RFA-2m)

P.f.: 168-72°C
 UV (λ = 254 nm): 241,1; 278,1; 319,1.
 HRMS (FAB⁺): 940,4469 (calculado para $C_{51}H_{64}N_4O_{13}$: 940, 4470)
 TLC: Rf: 0,35 (tolueno:metanol:acetato de etilo 6:1:1).

Método general para la preparación de los derivados 1RFA(3-17)

Se disuelven 100 mg de 4-piperidona (2c-q) en 15 ml de THF. Se adiciona 1 equivalente del intermedio 3A-4I-rifamicina S (3), seguido de 2 equivalentes de acetato amónico. La reacción se calienta a reflujo y se monitoriza por TLC y HPLC hasta la desaparición de los productos de partida (1-6 horas). Se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente y se añaden 30 ml de éter, dejando que la disolución agite 15 min. La mezcla de reacción se extrae, lavando la capa orgánica tres veces con una disolución tampón de $(NH_4)H_2PO_4$ (pH 7.6). La capa orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y los disolventes se eliminan a presión reducida obteniéndose un sólido de color rosa-violeta formado principalmente por la mezcla de los dos diastereoisómeros buscados, cuya proporción se obtiene por HPLC (mezclas de acetonitrilo-agua) en fase reversa. La purificación de los dos diastereoisómeros se lleva a cabo por TLC preparativa empleando como eluyentes mezclas de: tolueno:acetato de etilo:metanol/6:1:1. Los dos diastereoisómeros (compuestos violetas) separados en la placa se desprenden del soporte de vidrio con la ayuda de una espátula y se disuelven en cloroformo, la gel de sílice se filtra y los disolventes se elimina a presión reducida, obteniéndose los dos diastereoisómeros (M/m) como sólidos violetas. En el caso de que los diastereoisómeros no se separen bien es necesario una segunda purificación por TLC preparativa empleando como eluyente mezclas de hexano:THF:triethylamina/5:4:1.

El producto se aísla por liofilización, extracción y evaporación o cristalización de las fracciones cromatográficas seleccionadas.

Ejemplo 5

Preparación de 4-deoxo-3,4-[(2R)-2-espiro(2,6-difenil-4-piperidil)-2,5-dihidro-1H-imidazo]rifamicina S (1RFA-3M)

P.f.: 164-66°C (desc.)
 UV (λ = 254 nm): 240; 280; 319.
 HIRMS (ESI pos): 943,4469 (calculado para $C_{54}H_{62}N_4O_{11}$: 943, 4488)
 Anal. Elemental: calculado (%) para $C_{54}H_{62}N_4O_{11}$: C 68,77; H 6,63; N 5,94; encontrado: C 68,47; H 6,59; N 6,22.
 HPLC: t = 11,2 min, (ϕ = 1 ml/min; Acetonitrilo:agua/65:35).
 TLC: Rf: 0,52 (tolueno:metanol:acetato de etilo 6:1:1); 0,33 (hexano:THF:triethylamina 5:4:1).

ES 2 246 155 B1

Ejemplo 6

Preparación de 4-deoxo-3,4-[(2S)-2-espiro(2,6-difenil-4-piperidil)-2,5-dihidro-1H-imidazo]rifamicina S (1RFA-3m)

5	UV ($\lambda = 254$ nm):	240; 281; 319.
	HRMS (ESI pos):	943,4469 (calculado para $C_{54}H_{62}N_4O_{11}$: 943, 4488)
	Anal. Elemental:	calculado (%) para $C_{54}H_{62}N_4O_{11}$: C 68,77; H 6,63; N 5,94; encontrado: C 68,63; H 6,69; N 5,99.
10	HPLC:	t = 9,6 min, ($\varnothing = 1$ ml/min ; Acetonitrilo:agua/65:35).
	TLC:	Rf: 0,56 (tolueno:metanol:acetato de etilo 6:1:1); 0,23 (hexano:THF:triethylamina 5:4:1).

Ejemplo 7

Preparación de 4-deoxo-3,4-[(2R)-2-spiro[2,6-bis(4-metoxifenil)-4-piperidil]-2,5-dihidro-1H-imidazo]rifamicina S (1RFA-4M)

20	P.f.:	166-68°C (desc.).
	HRMS (ESI pos):	1003,4706 (calculado para $C_{56}H_{66}N_4O_{13}$: 1003,4699)
	Anal. Elemental:	calculado (%) para $C_{56}H_{66}N_4O_{13}$: C 67,05; H 6,63; N 5,59; encontrado: C 66,87; H 6,43; N 5,48.
25	HPLC:	t = 8,2 min; ($\varnothing = 1$ ml/min ; Acetonitrilo:agua/65:35).
	TLC:	Rf: 0,49 (tolueno:metanol:acetato de etilo 6:1:1); 0,25 (hexano:THF:triethylamina 5:4:1).

Ejemplo 8

Preparación de 4-deoxo-3,4-[(2R)-2-spiro [2,6-bis(4-meto)difenil]-4-piperidil]-2,5-dihidro-1H-imidazo]rifamicina S (1RFA-4m)

35	P.f.:	173-75°C (desc.).
	HRMS (ESI pos):	1003,4691 (calculado para $C_{56}H_{66}N_4O_{13}$: 1003,4699)
	Anal. Elemental:	calculado (%) para $C_{56}H_{66}N_4O_{13}$: C 67,05; H 6,63; N 5,59; encontrado: C 66,92; H 6,71; N 5,20.
40	HPLC:	t = 7,2 min; ($\varnothing = 1$ ml/min ; Acetonitrilo:agua/65:35).
	TLC:	Rf: 0,54 (tolueno:metanol:acetato de etilo 6:1:1); 0,18 (hexano:THF:triethylamina 5:4:1).

Ejemplo 9

Preparación de 4-deoxo-3,4-[(2R)-2-spiro[2,6-bis(4-fluorofenil)-4-piperidil]-2,5-dihidro-1H-imidazo]rifamicina S (1RFA-5M)

50	P.f.:	172-75°C (desc.).
	HRMS (ESI pos):	979,4292 (calculado para $C_{54}H_{60}F_2N_4O_{11}$: 979,4299)
	Anal. Elemental:	calculado (%) para $C_{54}H_{60}F_2N_4O_{11}$: C 66,24; H 6,18; N 5,72; encontrado: C 66,15; H 6,16; N 5,47.
55	HPLC:	t = 10 min; ($\varnothing = 1$ ml/min; Acetonitrilo:agua/65:35).
	TLC:	Rf: 0,55 (tolueno:metanol:acetato de etilo 6:1:1); 0,30 (hexano:THF:triethylamina 5:4:1).

Ejemplo 10

Preparación de 4-deoxo-3,4-[(2S)-2-spiro[2,6-bis(4-fluorofenil)-4-piperidil]-2,5-dihidro-1H-imidazo]rifamicina S (1RFA-5m)

60	P.f.:	145°C (desc.).
	HRMS (ESI pos):	979,4274 (calculado para $C_{54}H_{60}F_2N_4O_{11}$: 979,4299)
	Anal. Elemental:	calculado (%) para $C_{54}H_{60}F_2N_4O_{11}$: C 66,24; H 6,18; N 5,72; encontrado: C 66,43; H 6,53; N 5,33.
65	HPLC:	t = 10,9 min; ($\varnothing = 1$ ml/min; Acetonitrilo:agua/65:35).
	TLC:	Rf: 0,59 (tolueno:metanol:acetato de etilo 6:1:1); 0,19 (hexano:THF:triethylamina 5:4:1).

ES 2 246 155 B1

Ejemplo 11

Preparación de 4-deoxo-3,4-[(2R)-2-spiro[2,6-bis(2-yodofenil)-4-piperidil]-2,5-dihidro-1H-imidazo]rifamicina S (IRFA-6M)

P.f.: 137-39°C.
 UV ($\lambda = 254$ nm): 227, 278, 320.
 HRMS (ESI pos): 1195,2430 (calculado para $C_{54}H_{60}I_2N_4O_{11}$: 1195,2421)
 Anal. elemental: calculado (%) para $C_{54}H_{60}I_2N_4O_{11}$: C 54,28; H 5,06; N 4,69;
 encontrado: C 54,01; H 5,12; N 4,76.
 HPLC: t = 20,1 min; ($\phi = 1$ ml/min; Acetonitrilo:agua/65:35).
 TLC: Rf: 0,55 (tolueno:metanol:acetato de etilo 6:1:1); 0,30 (hexano:THF:triethylamina 5:4:1).

Ejemplo 12

Preparación de 4-deoxo-3,4-[(2R)-2-spiro[2,6-bis(2-yodofenil)-4-piperidil]-2,5-dihidro-1H-imidazo]rifamicina S (IRFA-6m)

UV ($\lambda = 254$ nm): 225, 278, 321.
 HPLC: t = 28,7 min; ($\phi = 1$ ml/min; Acetonitrilo:agua/65:35).

Ejemplo 13

Preparación de 4-deoxo-3,4-[(2R)-2-spiro(N-alil-2,6-difenil-4-piperidil)-2,5-dihidro-1H-imidazo]rifamicina S (IRFA-7M)

P.f.: 175-77°C.
 UV ($\lambda = 254$ nm): 240; 280; 319.
 HRMS (ESI pos): 983,4778 (calculado para $C_{57}H_{66}N_4O_{11}$: 983,4801)
 Anal. elemental: calculado (%) para $C_{57}H_{66}N_4O_{11}$: C 69,63; H 6,77; N 5,70;
 encontrado: C 69,54; H 6,89; N 5,93.
 HPLC: t = 42,7 min; ($\phi = 1$ ml/min; acetonitrilo:agua/65:35).
 TLC: Rf: 0,55 (tolueno:metanol:acetato de etilo 6:1:1); 0,32 (hexano:THF:triethylamina 5:4:1).

Ejemplo 14

Preparación de 4-deoxo-3,4-[(2S)-2-spiro(N-alil-2,6-difenil-4-piperidil)-2,5-dihidro-1H-imidazo]rifamicina S (IRFA-7m)

UV $\lambda = 254$ nm): 240; 280,5; 318,5.
 Anal. elemental: calculado (%) para $C_{57}H_{66}N_4O_{11}$: C 69,63; H 6,77; N 5,70;
 encontrado: C 69,32; H 7,09; N 6,08.
 HPLC: t = 45 min; ($\phi = 1$ ml/min; acetonitrilo:agua/65:35).
 TLC: Rf: 0,54 (tolueno:metanol:acetato de etilo 6:1:1).

Ejemplo 15

Preparación de 4-deoxo-3,4-[(2R)-2-spiro(N-alil-2,6-bis(4-metoxifenil)-4-piperidil)-2,5-) dihidro-1H-imidazo]rifamicina S (IRFA-8M)

UV ($\lambda = 254$ nm): 228, 277, 320
 Anal. elemental: calculado (%) para $C_{59}H_{70}N_4O_{13}$: C 67,93; H 6,76; N 5,37;
 encontrado: C 67,75; H 6,58; N 5,34.
 HPLC: t = 9,3 min; ($\phi = 1$ ml/min; acetonitrilo:agua/85:15)

ES 2 246 155 B1

Ejemplo 16

Preparación de 4-deoxo-3,4-[(2S)-2-spiro(*N*-alil-2,6-bis(4-metoxifenil)-4-piperidil)-2,5-dihidro-1H-imidazo]rifamicina S (IRFA-8m).

UV ($\lambda = 254$ nm): 227; 277; 321.
 Anal. elemental: calculado (%) para $C_{59}H_{70}N_4O_{13}$: C 67,93; H 6,76; N 5,37;
 encontrado: C 68,13; H 6,83; N 5,12.
 HPLC: t = 8,0 min; ($\phi = 1$ ml/min; acetonitrilo:agua/85:15).

Ejemplo 17

Preparación de 4-deoxo-3,4-[(2R)-2-spiro(*N*-alil-2,6-bis(3,4-dimetoxifenil)-4-piperidil)-2,5-dihidro-1H-imidazo]rifamicina S (IRFA-9M)

HPLC: t = 4,9 min; ($\phi = 1$ ml/min; acetonitrilo:agua/85:15).

Ejemplo 18

Preparación de 4-deoxo-3,4-[(2R)-2-spiro(*N*-alil-2,6-bis(3,4-dimetoxifenil)-4-piperidil)-2,5-dihidro-1H-imidazo]rifamicina S (IRFA-9m)

HPLC: t = 3,2 min; ($\phi = 1$ ml/min; acetonitrilo:agua/85:15)

Ejemplo 19

Preparación de 4-deoxo-3,4-[(2R)-2-spiro(*N*-alil-2,6-bis(4-fluorofenil)-4-piperidil)-2,5-dihidro-1H-imidazo]rifamicina S (IRFA-10M)

P.f.: 139-41°C.
 UV ($\lambda = 254$ nm): 239; 279; 319.
 Anal. elemental: calculado (%) para $C_{57}H_{64}F_2N_4O_{11}$: C 67,18; H 6,33; N 5,50;
 encontrado: C 67,00; H 6,44; N 5,71.
 HPLC: t = 5,7 min; ($\phi = 1$ ml/min; acetonitrilo:agua/85:15).

Ejemplo 20

Preparación de 4-deoxo-3,4-[(2S)-2-spiro(*N*-alil-2,6-bis(4-fluorofenil)-4-piperidil)-2,5-dihidro-1H-imidazo]rifamicina S (IRFA-10m)

UV ($\lambda = 254$ nm): 238; 279; 317.
 Anal. elemental: calculado (%) para $C_{57}H_{64}F_2N_4O_{11}$: C 67,18; H 6,33; N 5,50;
 encontrado: C 67,41; H 6,22; N 5,54.
 HPLC: t = 4,9 min; ($\phi = 1$ ml/min; acetonitrilo:agua/85:15).

Ejemplo 21

Preparación de 4-deoxo-3,4-[(2R)-2-spiro(*N*-alil-2,6-bis(4-clorofenil)-4-piperidil)-2,5-dihidro-1H-imidazo]rifamicina S (IRFA-11M)

UV ($\lambda = 254$ nm): 220; 279; 319.
 Anal. elemental: calculado (%) para $C_{57}H_{64}Cl_2N_4O_{11}$: C 65,07; H 6,13; N 5,33;
 encontrado: C 65,37; H 6,04; N 5,28.
 HPLC: t = 8,6 min, ($\phi = 1$; acetonitrilo:agua/85:15)

ES 2 246 155 B1

Ejemplo 22

Preparación de 4-deoxo-3,4-[(2S)-2-spiro(N-alil-2,6-bis(4-clorofenil)-4-piperidil)-2,5-dihidro-1H-imidazo]rifamicina S (IRFA-11m)

- 5 UV ($\lambda = 254$ nm): 220; 279,5; 318,5.
 Anal. elemental: calculado (%) para $C_{57}H_{64}C_{12}N_4O_{11}$: C 65,07; H 6,13; N 5,33;
 encontrado: C 65,24; H 6,14; N 5,47.
 10 HPLC: t = 7,4 min; ($\varnothing = 1$ ml/min; acetonitrilo:agua/85:15).

Ejemplo 23

- 15 *Preparación de 4-deoxo-3,4-[(2R)-2-spiro(N-alil-2,6-bis(2-bromofenil)-4-piperidil)-2,5-dihidro-1H-imidazo]rifamicina S (IRFA-12M)*

- P.f.: 187-89°C.
 20 HRMS (ESI pos): 1139,3022 (calculado para $C_{57}H_{64}Br_2N_4O_{11}$: 1139,3011)
 Anal. elemental: calculado (%) para $C_{57}H_{64}Br_2N_4O_{11}$: C 60,00; H 5,65; N 4,91;
 encontrado: C 60,34; H 5,33; N 4,80:
 HPLC t = 7,8 min; ($\varnothing = 1$ ml/min; acetonitrilo:agua/85:15)

Ejemplo 24

Preparación de 4-deoxo-3,4-[(2S)-2-spiro(N-alil-2,6-bis(2-bromofenil)-4-piperidil)-2,5-dihidro-1H-imidazo]rifamicina S (IRFA-12m)

- 30 HRMS (ESI pos): 1139,2980 (calculado para $C_{57}H_{64}Br_2N_4O_{11}$: 1139,3011)
 Anal. elemental: calculado (%) para $C_{57}H_{64}Br_2N_4O_{11}$: C 60,00; H 5,65; N 4,91;
 encontrado: C 60,24; H 5,65; N 4,79.
 35 HPLC: t = 8,9 min; ($\varnothing = 1$ ml/min; acetonitrilo:agua/85:15).
 TLC: Rf: 0,60 (tolueno:metanol:acetato de etilo 6:1:1); 0,29 (hexano:THF:triethylamina 5:4:1).

Ejemplo 25

- 40 *Preparación de 4-deoxo-3,4-[(2R)-2-spiro(N-alil-2,6-bis(3-bromofenil)-4-piperidil)-2,5-dihidro-1H-imidazo]-rifamicina S (IRFA-13M).*

- 45 UV ($\lambda = 254$ nm): 238; 277; 320.
 Anal. elemental: calculado (%) para $C_{57}H_{64}Br_2N_4O_{11}$: C 60,00; H 5,65; N 4,91;
 encontrado: C 60,15; H 5,58; N 4,93.
 HPLC: t = 11,7 min; ($\varnothing = 1$ ml/min; acetonitrilo:agua/85:15).

Ejemplo 26

Preparación de 4-deoxo-3,4-[(2S)-2-spiro(N-alil-2,6-bis(3-bromofenil)-4-piperidil)-2,5-dihidro-1H-imidazo]-rifamicina S (IRFA-13m)

- 55 UV ($\lambda = 254$ nm): 239; 277,5; 319.
 Anal. elemental: calculado (%) para $C_{57}H_{64}Br_2N_4O_{11}$: C 60,00; H 5,65; N 4,91;
 encontrado: C 60,05; H 5,79; N 4,68.
 60 HPLC t = 9,7 min, ($\varnothing = 1$ ml/min; acetonitrilo:agua/85:15).

65

ES 2 246 155 B1

Ejemplo 27

Preparación de 4-deoxo-3,4-[(2R)-2-spiro(N-alil-2,6-bis(2-yodofenil)-4-piperidil)-2,5-dihidro-1H-imidazo]-rifamicina S (IRFA-14M)

P.f.: 163-64°C (dese.)
 UV ($\lambda = 254$ nm): 215; 278; 318.
 HRMS (ESI pos): 235,2716 (calculado para $C_{57}H_{64}I_2N_4O_{11}$: 1235,2734)
 Anal. elemental: calculado (%) para $C_{57}H_{64}I_2N_4O_{11}$: C 55,44; H 5,22; N 4,54;
 encontrado: C 55,05; H 5,19; N 4,15.
 HPLC: t = 1.0,0 min; ($\varnothing = 1$ ml/min; acetonitrilo:agua/85:15)
 TLC: Rf: 0,53 (tolueno:metanol:acetato de etilo 6:1:1); 0,28 (hexano:THF:triethylamina 5:4:1).

Ejemplo 28

Preparación de 4-deoxo-3,4-[(2S)-2-spiro(N-alil-2,6-bis(2-yodofenil)-4-piperidil)-2,5-dihidro-1H-imidazo]rifamicina S (IRFA-14m)

P.f.: 149-51°C (desc.)
 UV ($\lambda 254$ nm): 214,5; 280; 320.
 HRMS (ESI pos): 1235,2701 (calculado para $C_{57}H_{64}I_2N_4O_{11}$: 1235,2734)
 Anal. elemental calculado (%) para $C_{57}H_{64}N_4O_{11}$: C 55,44; H 5,22; N 4,54;
 encontrado: C 55,06; H 5,03; N 4,16.
 HPLC t = 13,0 min; ($\varnothing = 1$ ml/min; acetonitrilo:agua/65:35).
 TLC: Rf: 0,60 (tolueno:metanol:acetato de etilo 6:1:1); 0,32 (hexano:THF:triethylamina 5:4:1).

Ejemplo 29

Preparación de 4-deoxo-3,4-[(2R)-2-spiro(N-homoalil-2,6-difenil-4-piperidil)-2,5-dihidro-1H-imidazo]rifamicina S (IRFA-15M)

HRMS (ESI pos): 997,4953 (calculado para $C_{58}H_{68}N_4O_{11}$: 997,4957)
 Anal. elemental: calculado (%) para $C_{58}H_{68}N_4O_{11}$: C 69,86; H 6,87; N 5,62;
 encontrado: C 69,73; H 6,92; N 5,71.
 HPLC t = 29,3 min, ($\varnothing = 1$ ml/min; acetonitrilo:agua/65:35).
 TLC: Rf: 0,56 (tolueno:metanol:acetato de etilo 6:1:1); 0,36 (hexano:THF:triethylamina 5:4:1).

Ejemplo 30

Preparación de 4-deoxo-3,4-[(2S)-2-spiro(N-homoalil-2,6-difenil-4-piperidil)-2,5-dihidro-1H-imidazo]rifamicina S (IRFA-15m)

HPLC t = 27,0 min; ($\varnothing = 1$ ml/min; acetonitrilo:agua/65:35).

Ejemplo 31

Preparación de 4-deoxo-3,4-[(2R)-2-spiro(N-butil-2,6-difenil-4-piperidil)-2,5-dihidro-1H-imidazo]rifamicina S (IRFA-16M)

UV ($\lambda = 254$ nm): 240, 278, 320.
 Anal. elemental: calculado (%) para $C_{58}H_{70}N_4O_{11}$: C 69,72; H 7,06; N 5,61;
 encontrado: C 69,76; H 7,36; N 5,47.
 HPLC: t = 5,3 min, ($\varnothing = 1$ ml/min; acetonitrilo:agua/85:15).

ES 2 246 155 B1

Ejemplo 32

Preparación de 4-deoxo-3,4-[(2S)-2-spiro(N-butil-2,6-difenil-4-piperidil)-2,5-dihidro-1H-imidazo]rifamicina S (IRFA-16m)

UV ($\lambda = 254$ nm): 239, 278, 320.

HPLC: t = 4,7 min; ($\varnothing = 1$ ml/min; acetonitrilo:agua/65:35).

Los Datos de RMN de los derivado de espiropiperidilrifamicinas (RFA) sintetizados se resumen en las tablas 4 a 29.

REIVINDICACIONES

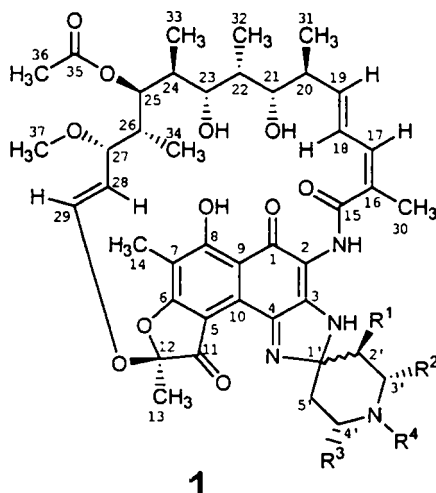
1. Un producto derivado de espiropiperidilrifamicinas, de fórmula general (1) donde

R^1 es hidrógeno o alquilo

R^2 es hidroxialquilo, fenilo o arilo sustituido en las posiciones 2 o 3, o 4 o disustituido 3,4

R^3 es fenilo o arilo sustituido en las posiciones 2 ó 3, o 4 ó disustituido 3,4

R^4 es hidrógeno, alquilo, alilo homo alilo o benzilo



1

2. Un producto, de acuerdo con la reivindicación 1, donde cuando R^2 y R^3 son aril sustituidos los radicales presentes comprenden halógeno o alcoxi.

3. Un producto, de acuerdo con la reivindicación 2, donde el grupo alcoxi es metoxi.

4. Un producto, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, donde

R^1 es metilo

R^2 es hidroximetilo

R^3 es fenilo

R^4 es hidrógeno

5. Un producto, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, donde

R^1 es metilo

R^2 es hidroximetilo

R^3 es 4-metoxifenilo

R^4 es hidrógeno

6. Un producto, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, donde

R^1 y R^4 son hidrógeno

R^2 y R^3 son fenilo

7. Un producto, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, donde

R^1 y R^4 son hidrógeno

R^2 y R^3 son 4-metoxifenilo

8. Un producto, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, donde

R^1 y R^4 son hidrógeno

5 R^2 y R^3 son 4-fluorofenilo

9. Un producto, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, donde

R^1 y R^4 son hidrógeno

10 R^2 y R^3 son 2-iodofenilo

10. Un producto, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, donde

15 R^1 es hidrógeno

R^2 y R^3 son fenilo

20 R^4 es alilo

11. Un producto, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, donde

R^1 es hidrógeno

25 R^2 y R^3 son 4-metoxifenilo

R^4 es alilo

12. Un producto, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, donde

30 R^1 es hidrógeno

R^2 y R^3 son 3,4-dimetoxifenilo

35 R^4 es alilo

13. Un producto, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, donde

40 R^1 es hidrógeno

R^2 y R^3 son 4-fluorofenilo

R^4 es alilo

45 14. Un producto, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, donde

R^1 es hidrógeno

R^2 y R^3 son 4-clorofenilo

50 R^4 es alilo

15. Un producto, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, donde

55 R^1 es hidrógeno

R^2 y R^3 son 2-bromofenilo

60 R^4 es alilo

16. Un producto, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, donde

R^1 es hidrógeno

65 R^2 y R^3 son 3-bromofenilo

R^4 es alilo

ES 2 246 155 B1

17. Un producto, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, donde

R¹ es hidrógeno

R² y R³ son 2-iodofenilo

R⁴ es alilo

18. Un producto, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, donde

R¹ es hidrógeno

R² y R³ son fenilo

R⁴ es homoalilo

19. Un producto, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, donde

R¹ es hidrógeno

R² y R³ son fenilo

R⁴ es butilo

20. Los polimorfos hidratados cristalinos de los productos descritos en las reivindicaciones 1 a 19.

21. Las sales farmacéuticamente aceptables de los productos descritos en las reivindicaciones 1 a 19.

22. Un procedimiento para la preparación de los derivados de espiropiperidilrifamicina descritos en las reivindicaciones 1 a 19, **caracterizado** por la reacción entre la 3-Amino-4-iminorifamicina S y las 4-piperidonas disustituidas en un disolvente no halogenado y presencia de una base.

23. Un procedimiento para la preparación de los derivados de espiropiperidilrifamicina descritos en las reivindicaciones 1 a 19, **caracterizado** por la reacción entre la 3-Amino-4-iminorifamicina S y las 4-piperidonas trisustituidas en un disolvente no halogenado y presencia de una base.

24. Un procedimiento, según las reivindicaciones 22 y 23, donde el disolvente es un éter cíclico

25. Un procedimiento, según las reivindicaciones 22 y 23, donde el éter cíclico es Tetrahidrofurano (THF).

26. Un procedimiento según las reivindicaciones 22 y 23, donde la base es acetato amónico.

27. Un procedimiento, según las reivindicaciones 22 y 23, donde el proceso se realiza a reflujo.

28. Un procedimiento para la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables y los hidratos de los derivados de espiropiperidilrifamicina descritos en las reivindicaciones 1 a 19.

29. Una composición farmacéutica comprendiendo a un derivado de espiropiperidilrifamicina descrito en las reivindicaciones 1 a 19 y uno o mas excipientes farmacéuticamente aceptables.

30. Uso de los productos definidos en la reivindicación 29 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de infecciones micobacterianas.

Tabla4.- Datos de RMN del compuesto **1 RFA 1M**

Posición	¹³ C RMN (ppm)	¹ H RMN(ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
1	182,20			
2	105,10			
3	143,40			
4	156,44			
5	109,31			
6	171,73			
7	114,14			
8	168,53			
9	112,27			
10	127,09			
11	192,21			
12	107,52			
13	21,45	1,81	s	
14	7,51	2,51	s	
15	168,02			
16	131,09			
17	133,15	6,15	d	10,2
18	124,30	6,73	dd	15,7; 10,4
19	141,21	6,01	dd	15,7; 7,0
20	38,52	2,50	m	solapado
21	72,73	4,04	d	9,8
22	33,58	1,86	m	solapado
23	77,09	3,27	d	11,1
24	37,74	1,91	m	solapado
25	73,50	5,28	d	10,4
26	38,17	1,72	m	solapado
27	79,64	3,41	d	5,3
28	116,14	5,37	dd	12,5; 5,9
29	143,57	6,40	d	12,4
30	20,47	2,08	s	
31	17,32	0,88	d ancho	6,4
32	11,46	1,21	d	6,8
33	8,94	0,76	d	6,7
34	10,72	0,27	d	6,9
35	171,62			
36	20,22	1,75	s	
37	56,51	2,96	s	
1'	98,07			
2'	40,10	2,44	m	solapado
3'	60,92	4,03		solapado
4'	58,07	4,8	d	11,2
5' ax.	45,00	2,46	m	solapado
5' ec.		1,70		
6'	9,28	0,88	d ancho	6,4
7'	63,92	3,79	m	
8'	142,0			
Ar	127,10	7,27	m	
	127,51			
	128,43	7,18	m	

Tabla5.- Datos de RMN del compuesto **1 RFA 1m**

Posición	¹³ C RMN (ppm)	¹ H RMN(ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
1	181,75			
2	104,97			
3	143,79			
4	156,33			
5	108,85			
6	171,66			
7	114,31			
8	168,21			
9	111,68			
10	124,96			
11	192,80			
12	107,07			
13	21,37	1,75	s	
14	7,57	2,31	s	
15	168,63			
16	130,46			
17	133,69	6,30	d	10,4
18	124,28	6,48	dd	15,8; 10,8
19	141,33	6,13	dd	15,8; 7,0
20	37,76	2,38	m	
21	73,26	3,67	d	10,1
OH-21		3,60	s ancho	solapado
22	32,97	1,70	m	
23	77,16	3,01	m	solapado
OH-23		3,60	s ancho	
24	37,12	1,50	m	
25	73,37	4,78	d	10,2
26	37,43	1,60	m	
27	78,83	3,32	d	4,4
28	116,19	5,03	dd	12,4; 6,1
29	142,78	6,06	d	12,4
30	20,80	2,09	s	
31	17,71	0,89	d	6,9
32	11,08	1,01	d	7,0
33	8,27	0,29	d	6,6
34	9,80	-0,16	d	7,1
35	172,42			
36	20,27	1,98	s	
37	57,15	3,03	s	
1'	97,31			
2'	37,88	2,97	m	solapado
3'	61,14	3,12	s ancho	
4'	58,75	3,32	d	4,4
5' ax.		2,97	m	solapado
5' ec.	42,72	1,40		
6'	9,08	0,61	d	6,4
7'	62,75	3,69	m	solapado
8'	135,63			
Ar	127,43	7,26	m	
	128,50	7,35		
	128,69	7,48		

Tabla 6.- Datos de RMN del compuesto 1 RFA 2M

Posición	¹³ C RMN (ppm)	¹ H RMN(ppm)	Multiplicidad	<i>J</i> (Hz)
1	182,16			
2	105,15			
3	142,91			
4	156,35			
5	109,32			
6	171,75			
7	114,23			
8	168,54			
9	112,32			
10	125,66			
11	192,21			
12	107,52			
13	21,43	1,80	s	
14	7,52	2,55	s	
15	168,01			
16	131,16			
17	133,06	6,12	d	10,0
18	124,27	6,73	dd	15,7; 10,5
19	141,16	6,02	dd	15,8; 7,0
20	38,43	2,46	m	
21	72,73	4,03	d	9,5
22	33,59	1,86	m	
23	77,09	3,26	d	10,1
24	37,72	1,88	m	
25	73,53	5,25	d	10,4
26	38,17	1,76		solapado
27	79,53	3,38	d	5,1
28	116,20	5,41	dd	12,6; 6,3
29	143,51	6,41	d	12,6
30	20,50	2,04	s	
31	17,36	0,86	d	5,9
32	11,44	1,22	d	5,8
33	8,94	0,76	d	6,5
34	10,65	0,29	d	6,8
35	171,67			
36	20,22	1,74	s	
37	56,54	2,94	s	
1'	98,31			
2'	40,24	2,17	t ancho	
3'	60,80	3,96	d ancho	4,9
4'	57,41	4,75	d	11,5
5' ax.	45,46	2,26	t	11,5; 12,2
5' ec.		1,64	s ancho	
6'	9,30	0,86	d	5,9
7'	64,13	3,75	dd	11,0; 4,6
8'	136,00			
11'	159,36			
14'	54,59	3,44	s	
Ar	128,06	7,27	d	solapado
	113,87	6,86	d	8,5

Tabla 7.- Datos de RMN del compuesto **1 RFA 2m**

Posición	¹³ C RMN (ppm)	¹ H RMN(ppm)	Multiplicidad	<i>J</i> (Hz)
1	182,03			
2	105,35			
3	145,80			
4	156,37			
5	109,60			
6	171,60			
7	114,31			
8	168,57			
9	112,11			
10	126			
11	191,72			
12	107,48			
13	21,57	1,78	s	
14	7,53	2,55	s	
15	168,30			
16	131,34			
17	132,97	6,14	d	10,4
18	124,64	6,73	dd	15,8; 10,1
19	141,20	6,07	dd	15,8; 7,0
20	38,35	2,49	m	
21	73,18	3,90	d	9,8
22	33,53	1,80	m	solapado
23	77,21	3,12	m	solapado
24	37,64	1,77	m	solapado
25	73,43	5,04	d	10,4
26	38,12	1,60	m	solapado
27	80,13	3,15	dd	7,6; 1,8
28	115,85	5,33	dd	12,5; 6,9
29	144,25	6,40	d	12,5
30	20,16	2,05	s	
31	17,38	0,90	d	6,9
32	11,62	1,18	d	7,0
33	8,84	0,55	d	6,9
34	10,86	0,23	d	7,1
35	171,97			
36	20,23	1,64	s	
37	56,39	2,88	s	
1'	95,58			
2'	38,80	2,88		solapado
3'	61,16	2,88		solapado
4'	58,54	3,96	dd	12,0; 2,0
5' ax.		3,07	t	12,3
5' ec.	45,20	1,75	m	solapado
6'	8,84	0,76	d	5,9
7'	64,20	3,53	d	3,7
8'	135,86			
11'	159,52			
14'	54,59	3,41	s	
Ar	128,28	7,23	d	solapado
	113,91	6,87	d	8,6

Tabla 8.- Datos de RMN del compuesto **1 RFA 3M**

Posición	¹³ C RMN (ppm)	¹ H RMN(ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
1	181,99			
2	105,32			
3	141,93			
4	155,47			
5	109,33			
6	171,57			
7	114,37			
8	168,49			
9	112,18			
10	125,50			
11	191,98			
12	107,71			
13	21,82	1,85	s	
14	7,60	2,58	s	
15	167,95			
16	131,33			
17	132,78	6,07	d	10
18	124,50	6,68	dd	15,8; 10
19	141,06	6,00	dd	15,8; 7,0
20	38,70	2,42	m	
21	72,93	3,86	d	9,5
22	33,48	1,86	m	solapado
23	77,18	3,14	dd	10,8; 4,0
24	37,64	1,75	m	solapado
25	73,38	5,09	d	10,8
26	38,27	1,60	m	solapado
27	80,71	3,38	dd	7,2
28	115,76	5,53	dd	12,4; 7,2
29	144,34	6,53	d	12,4
30	20,27	2,00	s	
31	17,08	0,79	d	7,0
32	11,66	1,16	d	7,0
33	8,56	0,51	d	6,6
34	10,97	0,31	d	7,0
35	171,90			
36	20,27	1,72	s	
37	56,44	2,95	s	
1'	95,45			
2' ax.		2,16	t	12,0
2' ec.	44,05	1,73	m	solapado
3'	58,93	5,14	d	9,5
4'	58,87	4,91	d	9,1
5' ax.		2,16	t	12,0
5' ec.	45,42	1,73	m	solapado
Ar	144,76 ipso			
	144,52 ipso			
	127,17	7,26		
	127,41	7,34		
	128,11	7,42		
	128,39	7,63		
	128,45			

Tabla 9.- Datos de RMN del compuesto 1 RFA 3m

Posición	¹³ C RMN (ppm)	¹ H RMN(ppm)	Multiplicidad	<i>J</i> (Hz)
1	181,96			
2	105,76			
3	143,13			
4	155,73			
5	109,58			
6	171,58			
7	114,27			
8	168,56			
9	111,99			
10	125,45			
11	191,63			
12	107,41			
13	21,55	1,80	s	
14	7,56	2,56	s	
15	168,42			
16	131,34			
17	133,14	6,16	d	10,1
18	124,65	6,79	dd	16,2; 10,1
19	141,27	6,10	dd	16,2; 7,0
20	38,39	2,51	m	
21	73,24	3,92	d	9,7
22	33,51	1,80	m	solapado
23	77,15	3,15	dd	6,6; 1,8
24	37,63	1,75	m	solapado
25	73,40	5,06	d	10,5
26	38,15	1,60	m	
27	80,21	3,15	dd	6,6; 1,8
28	116,27	5,38	dd	12,3; 7,0
29	143,52	6,41	d	12,7
30	20,24	2,11	s	
31	17,36	0,93	d	7,0
32	11,58	1,20	d	7,0
33	8,83	0,54	d	6,6
34	10,76	0,19	d	6,7
35	171,85			
36	20,20	1,66	s	
37	56,38	2,90	s	
1'	95,96			
2' ax.		2,92	m	solapado
2' ec.	42,97	1,65	m	solapado
3'	59,73	4,14	m	
4'	60,05	4,14	m	
5' ax.		3,06	t	12,7
5' ec.	43,88	1,71	m	solapado
Ar	144,20 ipso			
	143,80 ipso			
	127,99/128,05			
	128,46/128,50	7,17		
	128,91/129,27	7,39		
	129,32	7,48		

Tabla 10.- Datos de RMN del compuesto1 RFA 4M

Posición	¹³ C RMN (ppm)	¹ H RMN(ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
1	181,95			
2	105,28			
3	142,02			
4	155,43			
5	109,35			
6	171,57			
7	114,32			
8	168,50			
9	112,21			
10	125,54			
11	191,96			
12	107,71			
13	21,84	1,87	s	
14	7,61	2,58	s	
15	167,94			
16	131,33			
17	132,79	6,08	d	10,1
18	124,52	6,69	dd	16,2; 10,1
19	141,11	6,02	dd	16,2; 7,1
20	38,70	2,43	m	
21	73,00	3,87	d	9,6
22	33,50	1,82	m	solapado
23	77,16	3,13	dd	8,1; 4,6
24	37,67	1,75	m	solapado
25	73,40	5,12	d	10,6
26	38,31	1,65	m	solapado
27	80,65	3,40	dd	7,1; 2,3
28	115,90	5,54	dd	12,6; 7,1
29	144,48	6,54	d	12,6
30	20,28	2,01	s	
31	17,11	0,81	d	7,1
32	11,66	1,16	d	6,6
33	8,59	0,52	d	6,6
34	10,95	0,32	d	7,1
35	171,85			
36	20,28	1,71	s	
37	56,45	2,96	s	
1'	95,72			
2' ax.		2,24	m	solapado
2' ec.	44,21	1,79	m	solapado
3'	58,40	5,17	d	9,6
4'	58,42	4,96	d	9,1
5' ax.		2,24	m	solapado
5' ec.	45,56	1,79	m	solapado
18' y 19'	54,59	3,45/3,46	s/s	
	136,51 ipso			
	136,54 ipso			
Ar	159,36			
	113,86	6,93	d	8,6
	113,91	6,98	d	8,6
	128,12	7,39	d	8,6
	128,17	7,58	d	8,6
	128,21			

Tabla 11.- Datos de RMN del compuesto1 RFA 4m.

Posición	¹³ C RMN (ppm)	¹ H RMN(ppm)	Multiplicidad	<i>J</i> (Hz)
1	181,80			
2	105,66			
3	143,00			
4	155,63			
5	109,62			
6	171,57			
7	114,31			
8	168,53			
9	111,99			
10	125,58			
11	191,61			
12	107,48			
13	21,64	1,80	s	
14	7,56	2,58	s	
15	168,42			
16	131,41			
17	133,11	6,15	d	10,4
18	124,59	6,78	dd	15,8; 10,4
19	141,35	6,10	dd	15,8; 6,6
20	38,47	2,51	m	
21	73,18	3,91	d	9,5
22	33,51	1,70	m	solapado
23	77,13	3,16	m	solapado
24	37,69	1,75	m	solapado
25	73,34	5,05	d	10,8
26	38,11	1,78	m	solapado
27	80,54	3,16	m	solapado
28	116,23	5,42	dd	12,4; 7,1
29	144,44	6,41	d	12,4
30	20,22	2,11	s	
31	17,30	0,92	d	6,6
32	11,60	1,20	d	6,6
33	8,84	0,56	d	6,6
34	10,97	0,22	d	7,1
35	171,81			
36	20,22	1,67	s	
37	56,31	2,90	s	
1'	96,16			
2' ax.		2,98	t	12,4
2' ec.	43,10	1,75	m	solapado
3'	59,33	4,18	d	12,0
4'	59,60	4,06	d	12,0
5' ax.		3,10	t	12,4
5' ec.	44,02	1,75	m	solapado
18' y 19'	54,60	3,45/3,43	s/s	
	135,96 ipso			
	135,69 ipso			
Ar	159,55			
	113,92/113,99	6,91	t	8,3
	128,11/128,27	7,35	d	8,3
	128,32	7,42	d	8,3

Tabla 12.- Datos de RMN del compuesto **1 RFA 5M**

Posición	¹³ C RMN (ppm)	¹ H RMN(ppm)	Multiplicidad	<i>J</i> (Hz)
1	182,25			
2	105,41			
3	142,20			
4	155,66			
5	109,21			
6	171,67			
7	114,39			
8	168,57			
9	112,26			
10	125,53			
11	192,25			
12	107,62			
13	21,66	1,88	s	
14	7,59	2,56	s	
15	168,06			
16	131,12			
17	132,96	6,09	d	10,2
18	124,53	6,69	dd	16,0; 10,2
19	141,08	6,02	dd	16,0; 7,0
20	38,47	2,42	m	
21	73,02	3,87	d	9,8
22	33,47	1,71	m	solapado
23	77,14	3,12	dd	9,4; 2,7
24	37,55	1,66	m	solapado
25	73,43	5,13	d	10,6
26	38,40	1,79	m	solapado
27	80,03	3,42	dd	6,3; 1,2
28	115,87	5,49	dd	12,5; 6,7
29	144,09	6,52	d	12,5
30	20,38	2,01	s	
31	17,16	0,79	d	7,0
32	11,54	1,14	d	7,0
33	8,47	0,48	d	6,6
34	10,58	0,29	d	7,0
35	171,97			
36	20,20	1,71	s	
37	56,62	2,97	s	
1'	95,17			
2' ax.		2,03	m	solapado
2' ec.	43,94	1,64	m	solapado
3'	58,00	5,02	d	9,4
4'	58,10	4,75	dd	11,3; 2,0
5' ax.		2,03	m	solapado
5' ec.	45,50	1,51	d	12,1
	140,39 ipso			
	139,93 ipso			
	115,02/115,14			
	115,24/115,35	6,94	t	8,6
Ar	128,15/128,60	7,00	t	8,6
	128,68/128,76	7,17	dd	8,6; 5,5
	161,13/163,56	7,42	dd	8,6; 5,5

Tabla 13.- Datos de RMN del compuesto1 RFA 5m

Posición	¹³ C RMN (ppm)	¹ H RMN(ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
1	182,08			
2	105,82			
3	143,02			
4	155,87			
5	109,58			
6	171,61			
7	114,47			
8	168,61			
9	111,98			
10	125,51			
11	191,82			
12	107,49			
13	21,56	1,79	s	
14	7,57	2,56	s	
15	168,46			
16	131,25			
17	133,23	6,16	d	10,0
18	124,60	6,76	dd	16,1; 10,0
19	141,20	6,07	dd	16,1; 6,9
20	38,34	2,49	m	
21	73,05	3,89	t	10,0
22	33,42	1,79	m	solapado
23	77,11	3,17	m	solapado
24	37,61	1,70	m	solapado
25	73,32	5,04	d	10,4
26	38,05	1,70	m	solapado
27	80,34	3,17	m	solapado
28	115,99	5,38	dd	12,6; 7,4
29	144,36	6,42	d	12,6
30	20,29	2,11	s	
31	17,28	0,86	d	6,9
32	11,55	1,19	d	6,9
33	8,77	0,54	d	6,9
34	10,92	0,21	d	7,4
35	172,00			
36	20,21	1,67	s	
37	56,37	2,89	s	
1'	95,60			
2' ax.		2,76	t	12,6
2' ec.	42,92	1,62	m	solapado
3'	58,78	4,01	dd	12,6; 2,2
4'	59,08	3,89	t	10,0
5' ax.		2,91	m	solapado
5' ec.	43,86	1,68	m	solapado
Ar	139,43 ipso			
	139,13 ipso			
	115,13/115,21			
	115,33/115,41	6,95	qd	8,7; 2,2
	128,11/128,70	7,14	dd	8,7; 5,2
	128,78/128,84	7,22	dd	8,7; 5,2

Tabla 14.- Datos de RMN del compuesto 1 RFA 7M

Posición	¹³ C RMN (ppm)	¹ H RMN(ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
1	182,08			
2	105,39			
3	141,94			
4	155,81			
5	109,28			
6	171,68			
7	114,25			
8	168,43			
9	112,14			
10	125,48			
11	191,94			
12	107,61			
13	21,66	1,82	s	
14	7,58	2,55	s	
15	167,98			
16	131,26			
17	132,83	6,08	d	10,4
18	124,47	6,71		solapado
19	141,00	6,00	dd	15,8; 6,6
20	38,54	2,43	m	
21	72,86	3,88	d	9,5
22	33,42	1,70	m	solapado
23	77,17	3,12	m	
24	37,53	1,70	m	solapado
25	73,49	4,91	m	solapado
26	38,28	1,70	m	
27	80,30	3,40	m	solapado
28	116,22	5,23	dd	11,2; 2,5
29	144,15	6,52	d	12,4
30	20,28	2,00	s	
31	17,12	0,79	d	7,0
32	11,54	1,14	d	7,0
33	8,40	0,43	d	6,6
34	10,72	0,27	d	7,0
35	171,92			
36	20,23	1,71	s	
37	56,59	2,96	s	
1'	94,39			
2' ax.		2,31	t	12,4
2' ec.	45,05	1,71	m	solapado
3'	62,16	5,34	dd	10,4; 2,1
4'	62,03	5,11	d	10,4
5' ax.		2,31	t	12,4
5' ec.	46,87	1,60	m	solapado
6'	52,19	3,40	m	solapado
7'	132,59	6,71		solapado
8' cis		5,54	dd	12,4; 7,0
8' trans	118,16	4,91		solapado
9' y 15'	144,31/143,79 127,35/127,95			
Ar	128,11/128,59	7,30	m	
	128,65	7,70	d	7,0

Tabla 15.- Datos de RMN del compuesto **1 RFA 7m**

Posición	¹³ C RMN (ppm)	¹ H RMN(ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
1	181,78			
2	105,81			
3	142,80			
4	155,76			
5	109,59			
6	171,60			
7	114,35			
8	168,80			
9	111,90			
10	125,49			
11	191,71			
12	107,43			
13	21,59	1,80	s	
14	7,59	2,58	s	
15	168,40			
16	131,40			
17	130,86	6,10	m	
18	124,61	6,77	dd	16,2; 10,4
19	141,06	6,05	m	solapado
20	38,35	2,47	m	
21	73,23	3,92	d	9,5
22	33,45	1,83	m	solapado
23	77,11	3,12	m	solapado
24	37,66	1,85	m	solapado
25	73,23	5,07	t	10,8
26	38,08	1,64	m	solapado
27	80,42	3,10	m	solapado
28	116,34	5,42	dd	12,4; 7,5
29	144,34	6,42	d	12,4
30	20,24	2,03	s	
31	17,30	0,92	d	7,0
32	11,60	1,22	d	7,0
33	8,88	0,56	d	7,0
34	10,86	0,17	d	7,0
35	171,73			
36	20,19	1,66	s	
37	56,30	2,90	s	
1'	94,84			
2' ax.		3,11	m	solapado
2' ec.	44,29	1,77	m	solapado
3'	62,57	4,28	td	13; 2,5
4'	62,73	4,28	td	13; 2,5
5' ax.		3,31	t	12,7
5' ec.	44,83	1,92	m	solapado
6'	51,56	3,18	m	solapado
7'	133,02	6,05	m	solapado
8' cis		5,07	t	10,8
8' trans	119,29	4,74	d	17
9' y 15'	143,15/143,08			
	127,62/127,86	7,19		
Ar	127,94/128,12	7,47		
	128,75			

Tabla 16.- Datos de RMN del compuesto 1 RFA 8M

Posición	^{13}C RMN (ppm)	^1H RMN(ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
1	182,15			
2	105,29			
3	142,24			
4	155,77			
5	109,24			
6	171,66			
7	114,02			
8	168,43			
9	112,25			
10	125,61			
11	191,90			
12	107,53			
13	21,58	1,82	s	
14	7,54	2,50	s	
15	168,00			
16	131,20			
17	133,03	6,07	d	10,3
18	124,59	6,70	m	solapado
19	140,95	6,01	dd	16,0; 7,1
20	38,49	2,40	m	
21	72,94	3,88	d	9,4
22	33,45	1,67	m	solapado
23	77,18	3,10	d	10,2
24	37,59	1,76	m	solapado
25	73,55	5,17	m	solapado
26	38,49	1,81	m	solapado
27	79,87	3,40	m	solapado
28	116,68	5,52	dd	12,6; 6,6
29	143,79	6,50	d	12,6
30	20,33	2,00	s	
31	17,23	0,78	d	6,8
32	11,49	1,12	d	6,8
33	8,40	0,41	d	6,8
34	10,46	0,26	d	7,1
35	171,70			
36	20,22	1,70	s	
37	56,64	2,97	s	
1'	94,73			
2' ax.		2,42	m	solapado
2' ec.	45,12	1,85	m	solapado
3'	61,52	5,17	m	solapado
4'	61,61	4,87	dd	11,7; 2,9
5' ax.		2,48	m	solapado
5' ec.	47,02	1,60	m	solapado
6'	52,03	3,40	m	solapado
7'	132,81	6,70	m	solapado
8' cis.		5,35	dd	10,3; 2,3
8' trans.	117,89	4,94	dd	17,1; 2,0
9' y 15'	136,26/135,77			
12' y 18	159,28/159,21			
21' y 22'	54,58	3,45/3,44	s/s	
Ar	114,11	6,90/6,97	d	8,3
	128,23/128,90	7,38/7,60	d/d	7,4/8,3

Tabla 17.- Datos de RMN del compuesto1 RFA 8m

Posición	¹³ C RMN (ppm)	¹ H RMN(ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
1	181,83			
2	105,82			
3	143,32			
4	155,68			
5	109,56			
6	171,65			
7	114,22			
8	168,83			
9	112,01			
10	125,61			
11	191,77			
12	107,42			
13	21,53	1,63	s	
14	7,54	2,54	s	
15	168,46			
16	131,41			
17	132,87	6,07	m	solapado
18	124,64	6,74	dd	16,0; 10,5
19	140,94	6,07	m	solapado
20	38,31	2,47	m	
21	73,28	3,91	d	9,7
22	33,50	1,85	m	solapado
23	77,14	3,14	m	solapado
24	37,64	1,75	m	solapado
25	73,40	5,04	d	10,5
26	38,14	1,71	m	solapado
27	80,27	3,14	m	solapado
28	116,42	5,38	dd	12,5; 7,1
29	144,22	6,39	d	12,5
30	20,20	2,03	s	
31	17,34	0,89	d	6,81
32	11,53	1,18	d	6,84
33	8,86	0,55	d	6,80
34	10,80	0,18	d	6,80
35	171,83			
36	20,20	1,78	s	
37	56,36	2,88	s	
1'	95,13			
2' ax.		3,13	m	solapado
2' ec.	44,35	1,87	m	solapado
3'	62,19	4,23	d	10,5
4'	62,36	4,30	d	10,5
5' ax.		3,33	m	solapado
5' ec.	45,08	1,87	m	solapado
8' cis.		5,10	d	10,3
8' trans.	118,91	4,81	d	17,1
9' y 15'	135,10/134,77			
12' y 18'	159,44			
21' y 22'	54,56	3,41/3,43	s/s	
	114,22	6,89	dd	8,1; 2,3
	128,10	7,42	t	8,1
Ar	128,95			

Tabla 18.- Datos de RMN del compuesto 1 RFA 10M

Posición	¹³ C RMN (ppm)	¹ H RMN(ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
1	182,31			
2	105,58			
3	142,11			
4	155,98			
5	109,20			
6	171,70			
7	114,26			
8	168,48			
9	112,22			
10	125,42			
11	192,14			
12	107,57			
13	21,58	1,84	s	
14	7,56	2,52	s	
15	168,16			
16	131,05			
17	132,95	6,09	d	10,1
18	124,62	6,75	dd	15,8; 10,1
19	141,05	6,03	dd	15,8; 7,1
20	38,51	2,45	m	
21	72,88	3,92	d	9,6
22	33,42	1,72	m	solapado
23	77,18	3,14	m	solapado
24	37,59	1,75	m	solapado
25	73,40	5,19	d	10,5
26	38,51	1,75	m	solapado
27	79,84	3,47	dd	6,6; 1,3
28	116,41	5,51	dd	12,7; 6,6
29	143,79	6,50	d	12,7
30	20,30	2,00	s	
31	17,24	0,81	d	6,6
32	11,50	1,18	d	6,6
33	8,36	0,43	d	7,0
34	10,43	0,27	d	7,0
35	171,70			
36	20,20	1,72	s	
37	56,69	2,99	s	
1'	94,08			
2' ax.	45,95	2,16	t	12,3
2' ec.		1,67	m	solapado
3'	61,40	5,16	dd	11,4; 2,2
4'	61,24	4,77	dd	11,4; 3,0
5' ax.	46,91	2,16	t	12,3
5' ec.		1,52	m	solapado
6'	52,10	3,23	m	solapado
7'	132,39	6,58	m	
8' cis	118,26	5,32	dd	10,5; 1,8
8' trans		4,85	d	17,1
9' y 15'	139,84/139,26			
12' y 18'	163,5/161,11			
	115,27/115,38	6,94	t	6,8
Ar	115,48/115,59	7,02	t	6,8
	128,12/129,32	7,19	s ancho	
	129,39	7,50	t	6,8

Tabla 19.- Datos de RMN del compuesto1 RFA 10m

Posición	¹³ C RMN (ppm)	¹ H RMN(ppm)	Multiplidad	J (Hz)
1	181,92			
2	105,93			
3	143,01			
4	155,90			
5	109,65			
6	171,62			
7	114,55			
8	168,84			
9	111,92			
10	125,42			
11	191,83			
12	107,55			
13	21,64	1,79	s	
14	7,59	2,58	s	
15	168,43			
16	131,28			
17	133,13	6,11	d	10,5
18	124,66	6,75	dd	15,8; 10,5
19	141,11	6,05	dd	15,8; 6,6
20	38,46	2,47	m	
21	73,05	3,91	d	9,7
22	33,43	1,82	m	solapado
23	77,14	3,11	m	solapado
24	37,74	1,67	m	solapado
25	73,17	5,07	dd	10,1; 2,2
26	38,08	1,67	m	solapado
27	80,67	3,06	m	solapado
28	116,10	5,41	dd	12,3; 7,3
29	144,60	6,42	d	12,3
30	20,26	2,05	s	
31	17,25	0,86	d	6,8
32	11,57	1,23	d	7,0
33	8,88	0,57	d	7,0
34	11,09	0,21	d	7,0
35	171,70			
36	20,22	1,67	s	
37	56,27	2,90	s	
1'	94,48			
2' ax.	44,21	2,95	m	solapado
2' ec.		1,67	m	solapado
3'	61,77	4,15	m	solapado
4'	61,92	4,15	m	solapado
5' ax.	44,82	3,06	m	solapado
5' ec.		1,82	m	solapado
6'	51,53	2,95	m	solapado
7'	130,77	5,93	m	
8' cis	119,21	5,07	dd	10,1; 2,2
8' trans		4,68	d	17,1
9' y 15'	138,62/138,34			
12' y 18'	163,62/161,62			
	115,46/115,67	6,94	t	7,9
Ar	128,11/129,36	7,23	m	

Tabla 20.- Datos de RMN del compuesto1 RFA 11M

Posición	¹³ C RMN (ppm)	¹ H RMN(ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
1	182,22			
2	105,57			
3	141,86			
4	156,00			
5	109,20			
6	171,72			
7	114,41			
8	168,45			
9	112,14			
10	125,39			
11	192,16			
12	107,61			
13	21,61	1,84	s	
14	7,57	2,52	s	
15	168,11			
16	130,91			
17	132,99	6,08	d	10,1.
18	124,48	6,72	dd	15,8; 10,1
19	141,21	6,03	dd	15,8; 7,0
20	38,51	2,44	m	solapado
21	72,97	3,87	d	9,6
22	33,45	1,70	m	solapado
23	77,16	3,13	m	solapado
24	37,51	1,68	m	solapado
25	73,41	5,12	m	solapado
26	38,36	1,77	m	solapado
27	79,99	3,44	dd	6,6; 1,3
28	116,26	5,50	dd	12,3; 6,6
29	143,95	6,51	dd	12,3; 0,9
30	20,28	1,99	s	
31	17,17	0,80	d	6,60
32	11,49	1,14	d	7,0
33	8,33	0,42	d	6,6
34	10,45	0,25	d	7,0
35	171,92			
36	20,20	1,73	s	
37	56,70	2,98	s	
1'	93,88			
2' ax.	44,72	2,13	td	12,3; 2,2
2' ec.		1,66	m	solapado
3'	61,48	5,10	m	solapado
4'	61,27	4,73	dd	11,8; 3,1
5' ax.	46,76	2,13	td	12,3; 2,2
5' ec.		1,47	m	
6'	52,16	3,22	m	solapado
7'	132,10	6,55	m	
8' cis	118,53	5,31	dd	10,1; 1,7
8' trans		4,82	dd	17,1; 1,7
9' y 15'	142,58/142,02			
12' y 18'	133,08			
	128,81/128,91	7,27		solapado
Ar	129,18/129,24	7,33/7,43	d/d	7,9/7,9

Tabla 21.- Datos de RMN del compuesto 1 RFA 11m

Posición	¹³ C RMN (ppm)	¹ H RMN(ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
1	181,85			
2	105,92			
3	142,75			
4	155,94			
5	109,66			
6	171,60			
7	114,64			
8	168,82			
9	111,87			
10	125,33			
11	191,83			
12	107,59			
13	21,66	1,78	s	
14	7,58	2,59	s	
15	168,40			
16	131,23			
17	133,18	6,10	d	10,4
18	124,57	6,73	dd	15,8; 10,4
19	141,20	6,04	dd	15,8; 6,6
20	38,48	2,44	m	
21	73,07	3,88	d	9,5
22	33,45	1,80	m	solapado
23	77,16	3,15	m	solapado
24	37,70	1,72	m	solapado
25	73,17	5,02	d	10,8
26	37,97	1,51	m	solapado
27	80,87	3,10	m	solapado
28	115,88	5,42	dd	12,4; 7,5
29	144,75	6,43	d	12,4
30	20,25	2,03	s	
31	17,16	0,84	d	7,1
32	11,67	1,21	d	7,0
33	8,86	0,57	d	6,6
34	11,20	0,21	d	7,0
35	171,85			
36	20,20	1,67	s	
37	56,24	2,88	s	
1'	94,28			
2' ax.	44,03	2,95	m	solapado
2' ec.		1,64	m	solapado
3'	61,69	4,10	m	solapado
4'	61,83	4,10	m	solapado
5' ax.	44,69	3,06	m	solapado
5' ec.		1,66	m	solapado
6'	51,56	2,97	m	solapado
7'	130,46	5,90	m	
8' cis	119,53	5,08	dd	10,2; 1,3
8' trans		4,66	d	17,4
9' y 15'	141,42/141,11			
12' ó 18'	133,33			
	128,10	7,12	m	
Ar	129,17/130,44	7,24	m	

Tabla 22.- Datos de RMN del compuesto 1 RFA 12M

Posición	¹³ C RMN (ppm)	¹ H RMN(ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
1	182,92			
2	106,06			
3	143,49			
4	156,90			
5	110,39			
6	172,52			
7	114,72			
8	168,97			
9	112,68			
10	126,25			
11	191,89			
12	107,77			
13	22,01	1,76	s	
14	8,31	2,55	s	
15	168,92			
16	132,13			
17	133,63	6,11	d	10,7
18	125,03	6,89	m	solapado
19	141,92	6,03	dd	16,0; 6,6
20	39,18	2,45	m	
21	73,58	3,98	d	9,4
22	34,34	1,73	m	solapado
23	77,94	3,17	m	
24	38,38	1,85	m	solapado
25	74,63	5,22	d	10,4
26	39,48	1,98	m	solapado
27	80,39	3,55	dd	6,6;2,2
28	117,60	5,53	m	solapado
29	143,97	6,51	d	12,4
30	21,08	2,01	s	
31	18,08	0,81	d	6,9
32	12,36	1,17	d	6,9
33	9,44	0,61	d	6,8
34	11,23	0,31	d	6,9
35	172,68			
36	21,08	1,76	s	
37	57,51	3,00	s	
1'	94,46			
2' ax.	44,17	2,00	m	solapado
2' ec.		1,75	m	solapado
3'	61,19	5,77	dd	11,2; 2,8
4'	61,19	5,41	dd	10,1; 1,8
5' ax.	45,04	2,05	m	solapado
5' ec.		1,80	m	solapado
6'	53,86	3,31	t	6,4
7'	133,40	6,78	m	
8' cis	119,69	5,53	m	solapado
8' trans	119,69	4,92	d	16,9
9' y 15'	144,27/142,83			
10' y 16'	124,27/124,43			
Ar	127,94/128,06	6,89/7,28	m/m	solapado
	128,40/128,87	7,40	m	
		7,92	d ancho	9,0

Tabla 23.- Datos de RMN del compuesto1 RFA 12m

Posición	¹³ C RMN (ppm)	¹ H RMN(ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
1	182,09			
2	106,30			
3	143,23			
4	156,08			
5	109,29			
6	171,64			
7	113,99			
8	168,65			
9	112,12			
10	125,61			
11	191,84			
12	107,13			
13	21,16	1,77	s	
14	7,47	2,49	s	
15	168,49			
16	131,15			
17	132,94	5,98	m	solapado
18	124,56	6,70	dd	15,9; 10,3
19	140,97	5,98	m	solapado
20	38,68	2,44	m	
21	72,94	4,03	d	9,1
22	33,53	1,97	m	solapado
23	77,34	3,15	m	
24	37,41	1,87	m	solapado
25	73,75	5,03	dd	10,4; 1,7
26	38,40	1,58	m	solapado
27	79,23	3,07	d	6,9
28	116,02	5,25	dd	12,5; 6,5
29	143,42	6,36	d	12,5
30	20,37	1,89	s	
31	17,73	0,98	d	6,9
32	11,57	1,18	d	6,9
33	9,04	0,72	d	6,9
34	9,95	0,23	d	7,3
35	171,97			
36	20,04	1,58	s	
37	56,64	2,86	s	
1'	94,12			
2' ax.		2,86	m	solapado
2' ec.	42,22	1,93	m	solapado
3'	60,27	5,00	m	solapado
4'	60,48	4,91	d	11,2
5' ax.		2,86	m	solapado
5' ec.	43,12	1,93	m	solapado
6'	52,45	3,05	m	
7'	132,63	6,14	m	
8' cis		5,14	d	9,9
8' trans	120,23	4,72	d	16,8
9' y 15'	141,81/141,67			
10' y 16'	123,41/123,21			
	127,86/128,07	6,79	m	
Ar	128,20/128,69	7,08/7,14	t/t	7,3/7,3
	130,81	7,39/7,42	dd/dd	8,0; 2,1
		7,73	s ancho	

Tabla 24.- Datos de RMN del compuesto 1 RFA 13M

Posición	¹³ C RMN (ppm)	¹ H RMN(ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
1	182,34			
2	105,60			
3	141,99			
4	156,03			
5	109,07			
6	171,85			
7	114,23			
8	168,43			
9	112,16			
10	125,48			
11	192,27			
12	107,55			
13	21,49	1,83	s	
14	7,54	2,51	s	
15	168,15			
16	130,96			
17	133,07	6,09	d	10,2
18	124,43	6,48	dd	16,2; 10,2
19	141,13	6,05	dd	16,2; 7,0
20	38,38	2,43	m	
21	72,99	3,91	d	9,6
22	33,43	1,63	m	solapado
23	77,16	3,13	d	8,6
24	37,44	1,71	m	solapado
25	73,55	5,15	d	10,9
26	38,34	1,80	m	solapado
27	79,58	3,53	d	6,0
28	116,73	5,58	dd	12,2; 6,0
29	143,48	6,50	d	13,4
30	20,27	1,99	s	
31	17,24	0,82	d	6,9
32	11,38	1,15	d	6,9
33	8,16	0,40	d	6,8
34	10,28	0,24	d	7,1
35	172,04			
36	20,22	1,75	s	
37	56,80	2,99	s	
1'	93,76			
2' ax.	44,15	2,01	m	solapado
2' ec.		1,79	m	solapado
3'	61,61	5,26	d	10,4
4'	61,94	4,71	dd	11,4; 3,0
5' ax.	47,11	2,01	m	solapado
5' ec.		1,79	m	solapado
6'	52,41	3,23	m	
7'	132,02	6,50	m	
8' cis.	118,65	5,15	d	10,9
8' trans.		4,80	d	17,0
9 y 15"	146,62/146,03			
11' y 17'	126,57/126,29			
Ar	130,17/130,41	6,86/6,97	t/t	8,0/8,0
	130,56/130,77	7,35/7,45	d/d	7,2/7,2
	131,02	7,86	s ancho	

Tabla 25.- Datos de RMN del compuesto 1 RFA 13m

Posición	¹³ C RMN(ppm)	¹ H RMN(ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
1	182,08			
2	106,09			
3	143,20			
4	156,03			
5	109,60			
6	171,66			
7	114,39			
8	168,95			
9	111,96			
10	125,54			
11	191,82			
12	107,43			
13	21,46	1,78	s	
14	7,52	2,52	s	
15	168,44			
16	131,26			
17	132,90	6,08	m	solapado
18	124,72	6,74	dd	15,4; 10,0
19	141,18	6,08	m	solapado
20	38,28	2,45	m	
21	73,37	3,95	d	9,7
22	33,59	1,91	m	solapado
23	77,28	3,18	m	solapado
24	37,73	1,80	m	solapado
25	73,37	5,10	d	10,5
26	38,39	1,63	m	solapado
27	79,95	3,12	m	solapado
28	116,29	5,34	dd	12,5; 7,1
29	143,96	6,39	d	12,5
30	20,18	2,0	s	
31	17,63	0,95	d	6,8
32	11,28	1,22	d	6,8
33	8,98	0,62	d	6,5
34	10,64	0,19	d	7,1
35	171,66			
36	20,18	1,63	s	
37	56,42	2,89	s	
1'	94,32			
2' ax.		2,82	m	solapado
2' ec.	43,91	1,59	m	solapado
3'	62,33	4,04	d	9,7
4'	62,13	4,11	d	9,7
5' ax.		3,03	m	solapado
5' ec.	44,52	1,90	m	solapado
6'	51,86	2,89	m	solapado
7'	130,93	5,80	m	
8' cis.		4,90	d	10,3
8' trans.	119,46	4,60	d	17,1
9' y 15'	145,38/145,06			
11' y 17'	126,48/126,41			
	128,09/130,39	6,84	t	7,7
	130,62/130,83	7,25	m	solapado
Ar		7,60/7,74	s/s	

Tabla 26.- Datos de RMN del compuesto1 RFA 14M

Posición	¹³ C NMR (ppm)	¹ H NMR(ppm)	Multiplicidad	<i>J</i> (Hz)
1	181.98			
2	105.23			
3	141.93			
4	156.04			
5	109.50			
6	171.65			
7	113.94			
8	168.19			
9	111.84			
10	125.41			
11	190.85			
12	106.80			
13	21.15	1.77	s	
14	7.46	2.49	s	
15	168.07			
16	131.32			
17	132.74	6.07	d	10.6
18	124.16	6.70		solapado
19	141.10	5.99	dd	15.8, 6.7
20	38.41	2.40	m	
21	72.63	3.95	d	9.4
22	33.50	1.67	m	solapado
23	77.07	3.13	dd	8.5, 5.2
24	37.60	1.79	m	solapado
25	73.80	5.22	d	10.8
26	38.82	1.96	m	solapado
27	79.50	3.52	bd	3.9
28	116.54	5.45	dd	12.5, 6.5
29	143.56	6.46	d	12.4
30	20.26	1.99	s	
31	17.26	0.75	d	7.0
32	11.53	1.11	d	7.0
33	8.80	0.60	d	6.7
34	10.49	0.30	d	7.0
35	171.80			
36	20.22	1.73	s	
37	56.62	2.96	s	
1'	93.46			
2' ax.		1.85	m	solapado
2' ec.	43.86	1.75	m	
3'	65.47	5.48	dd	11.2, 3.1
4'	65.36	5.26	dbd	11.1
5' ax.		1.93	m	solapado
5' ec.	43.86	1.80	m	
6'	52.97	3.24	d	6.3
7'	132.74	6.79	m	
8' cis		5.38	d	10.5
8' trans	119.00	4.85	d	16.9
9' y 15'	146.06/145,40			
10' y 16'	99.37/99,70			
11', 17'	139.76, 139.52	7.75	t	8.5, 9.3
12', 18'	129.02, 128.92	6.70		solapado
13', 19'	128.52, 128.41	7.23	m	solapado
14'; 20'	129.64/129,21	7.81/7,81	d/d	7.2/7,2

Tabla 27.- Datos de RMN del compuesto1 RFA 14m

Posición	¹³ C NMR (ppm)	¹ H NMR (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
1	181.89			
2	106.09			
3	143.07			
4	156.12			
5	109.39			
6	171.52		s	
7	114.22			
8	168.53			
9	112.19			
10	125.42		s	
11	191.78		s	
12	107.36			
13	21.47	1.81	s	
14	7.55	2.56	s	
15	168.28			
16	131.36			
17	132.84	6.02	d	9.9
18	124.48	6.70	dd	solapado
19	140.93	5.97	dd	15.8, 7.0
20	39.13	2.48	m	
21	72.54	4.04	d	9.3
22	33.48	1.91	m	solapado
23	77.35	3.19	m	
24	37.49	1.84	m	solapado
25	73.58	5.09	d	10.4
26	38.15	1.56	m	
27	80.23	3.12	m	solapado
28	115.51	5.32	dd	12.5, 6.8
29	144.13	6.41	d	12.5
30	20.57	1.98	s	
31	17.86	0.96	d	6.8
32	11.79	1.20	d	7.0
33	9.36	0.78	d	6.7
34	10.72	0.26	d	7.0
35	172.03			
36	20.18	1.63	s	
37	56.43	2.89	s	
1'	93.94			
2' ax.		2.79	t	12.6
2' ec.	42.10	1.97	m	solapado
3'	65.37	4.85	d	10.3
4'	65.64	4.71	d	10.8
5' ax.		2.89	m	solapado
5' ec.	43.27	1.93	m	solapado
6'	52.33	3.12	m	solapado
7'	130.92	6.24	m	
8' cis		5.17	d	10.2
8' trans	120.67	4.76	d	16.9
9'	144.46			
10', 16'	99.59, 99.49			
11', 17'	139.77, 139.41	7.76	m	solapado
12', 18'	129.16	6.67		solapado
13', 19'	129.00, 128.76	7.21, 7.15	t, t	7.5, 7.4
14', 20'	129.50, 129.30	7.73	m	solapado
15'	144.35			

Tabla 28- Datos de RMN del compuesto1 RFA 15M

Posición	¹³ C RMN (ppm)	¹ H RMN(ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
1	182,15			
2	105,33			
3	142,09			
4	155,80			
5	109,15			
6	171,71			
7	114,11			
8	168,44			
9	112,18			
10	125,54			
11	192,11			
12	107,57			
13	21,55	1,79	s	
14	7,53	2,48	s	
15	167,99			
16	131,19			
17	132,79	6,05	d	10,1
18	124,46	6,68	dd	15,7; 10,1
19	140,87	5,97	dd	15,7; 6,6
20	38,36	2,34	m	solapado
21	72,89	3,85	d	10,1
22	33,37	1,72	m	solapado
23	77,14	3,07	m	
24	37,42	1,66	m	solapado
25	73,52	5,09	d	10,6
26	38,36	1,79	m	solapado
27	79,89	3,40	d	6,1
28	116,26	5,49	dd	12,1; 6,1
29	143,21	6,47	d	12,1
30	20,29	1,98	s	
31	17,13	0,75	d	6,6
32	11,45	1,10	d	7,1
33	8,80	0,37	d	6,6
34	10,45	0,23	d	7,1
35	171,93			
36	20,17	1,67	s	
37	56,63	2,92	s	
1'	94,45			
2' ax.	44,87	2,31	m	solapado
2' ec.		1,79	m	solapado
3'	62,37	6,17	dd	11,1; 3,0
4'	62,25	4,84	m	
5' ax.	46,81	2,31	m	solapado
5' ec.		1,56	m	
6'	49,42	2,66/2,53	m/m	
7'	26,83	2,80	m	
8'	136,85	5,43	m	
9'cis	115,26	4,80	d	10,1
	115,26			
9'trans		4,89	d	17,2
10' y 16'	144,21/143,67			
	127,37/127,80	7,25	m	
	127,87/128,07	7,67	d	7,6
Ar	128,55/128,59			

Tabla 29.- Datos de RMN del compuesto 1 RFA 16M

Posición	¹³ C RMN (ppm)	¹ H RMN(ppm)	Multiplicidad	<i>J</i> (Hz)
1	182,06			
2	105,33			
3	142,06			
4	155,76			
5	109,25			
6	171,71			
7	114,14			
8	168,43			
9	112,19			
10	125,55			
11	192,01			
12	107,62			
13	21,63	1,83	s	
14	7,58	2,52	s	
15	167,99			
16	131,23			
17	132,83	6,09	d	10,1
18	124,51	6,72	dd	15,7; 10,1
19	141,01	6,02	dd	15,7; 7,1
20	38,37	2,43	m	
21	72,94	3,89	d	9,6
22	33,43	1,71	m	solapado
23	77,16	3,12	d	10,1
24	37,53	1,76	m	solapado
25	73,51	5,15	d	10,6
26	38,50	1,79	m	solapado
27	80,07	3,43	d ancho	5,1
28	116,36	5,52	dd	12,6; 6,6
29	144,04	6,50	d	12,6
30	20,34	2,03	s	
31	17,15	0,79	d	7,1
32	11,53	1,14	d	7,1
33	8,40	0,41	d	6,6
34	10,55	0,27	d	7,1
35	171,83			
36	20,24	1,71	s	
37	56,61	2,96	s	
1'	94,58			
2' ax.	45,04	2,37	m	solapado
2' ec.		1,83	m	solapado
3'	62,51	5,21	dd	11,6; 2,0
4'	62,34	4,87	dd	11,1; 2,5
5' ax.	46,99	2,33	m	solapado
5' ec.		1,61	d	12,6
6'	49,57	2,75	t	8,0
7'	23,90	1,89	m	solapado
8'	20,73	0,93	m	
9'	13,76	0,74	t	7,4
10' y 16'	144,66/144,13 127,28/127,30			
	127,86/127,93	7,30	m	
Ar	128,11/128,50	7,36	t	7,1
	128,56	7,74	d	7,1



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 246 155

⑫ Nº de solicitud: 200401767

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 19.07.2004

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US 4219478 A (MARSILI, L. Y COL.) 26.08.1980, todo el documento, en especial 4,5,7,12-23.	1-30

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

23.09.2005

Examinador

E. Albarrán Gómez

Página

1/2

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D 491/20 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)