

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 836**

51 Int. Cl.:

C07D 505/24 (2006.01)

A61K 31/5365 (2006.01)

A61K 31/546 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

C07D 501/46 (2006.01)

C07D 519/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2009** **E 09823578 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2016** **EP 2341053**

54 Título: **Cefalosporinas que tienen un grupo catecol**

30 Prioridad:

31.10.2008 JP 2008280828

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

29.03.2016

73 Titular/es:

SHIONOGI & CO., LTD. (100.0%)
1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 5410045, JP

72 Inventor/es:

NISHITANI, YASUHIRO;
YAMAWAKI, KENJI;
TAKEOKA, YUSUKE;
SUGIMOTO, HIDEKI;
HISAKAWA, SHINYA y
AOKI, TOSHIAKI

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 564 836 T3

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

DESCRIPCIÓN

Cefalosporinas que tienen un grupo catecol

CAMPO TÉCNICO

- 5 Los compuestos de la presente invención se refieren a compuestos Cefem, los cuales tienen un amplio espectro antimicrobiano, y en particular exhiben potente actividad antimicrobiana contra bacterias Gram negativo que producen beta-lactamasa, y composición farmacéutica que comprende los mismos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 A la fecha, se ha desarrollado una variedad de fármacos beta-lactama y los fármacos beta-lactama han llegado a ser fármacos antimicrobianos extremadamente importantes de manera clínica. Sin embargo, hay un número incrementado de tipos bacterianos que han obtenido resistencia contra fármacos beta-lactama al producir beta-lactamasa, que degradan fármacos beta-lactama.

- 15 De acuerdo a la clasificación molecular Ambler, la beta-lactamasa se clasifican ampliamente en cuatro clases. Específicamente, aquellas son clase A (tipo TEM, tipo SHV, tipo CTX-M y lo similar), clase B (tipo IMP, tipo VIM, tipo L-1 y lo similar), clase C (tipo AmpC) y clase D (tipo OXA y lo similar). Entre estas los tipos de clases A, C y D se clasifican ampliamente en serina-beta-lactamasa, y por otra parte, el tipo clase B se clasifica en metalo-beta-lactamasa. Se ha conocido que ambas tienen mecanismos diferentes respectivamente entre sí en términos de hidrólisis de fármacos beta-lactama.

- 20 Recientemente, el problema clínico ha ocurrido debido a la existencia de bacterias Gram negativo que se han tornado altamente resistentes a fármacos beta-lactama incluyendo Cefems y Carbapenemos mediante la producción de tipos serina-beta-lactamasa clase A o D y tipo metalo-beta-lactamasa clase B que tienen extendido su espectro de sustrato. Particularmente, metalo-beta-lactamasa se conoce por ser una de las causas de obtención de multi-resistencia en bacterias Gram negativo. Se conocen compuestos Cefem que exhiben actividad intermedia contra metalo-beta-lactamasa que produce bacterias Gram negativo (por ejemplo, literatura de patente 1 y literatura no de patente 1). Sin embargo, hay una demanda para el desarrollo de compuestos Cefem que exhiben actividad antimicrobiana más potente, en particular efectividad contra una variedad de beta-lactamasa que produce bacterias Gram negativo.

- 30 Uno de los antimicrobianos conocidos que tienen alta actividad bactericida anti-Gram negativo es el compuesto Cefem que tiene un grupo catecol intramolecularmente (por ejemplo, literaturas no de patente 2-4). La acción de los mismos es que el grupo catecol forma un quelato con Fe^{3+} , con lo cual el compuesto se incorpora eficientemente en el cuerpo bacteriano por medio del sistema de transportación de Fe^{3+} en la membrana celular (sistema de transporte de hierro dependiente de tonB). Por lo tanto, la búsqueda se ha conducido en compuestos que tienen catecol o estructura similar del mismo, en la cadena lateral en la posición 3 o cadena lateral en la posición 7 en la cadena primaria Cefem.

- 35 Las literaturas de patente 2-8 y literaturas de no patente 2-11 y 16 describen compuestos que tienen un catecol o una estructura similar a este en la cadena lateral en la posición 3 de la cadena primaria Cefem.

La literatura de patente 9 y literatura de no patente 12-15 describen compuestos que tienen un catecol o una estructura similar a este en la cadena lateral de la posición 7 de la cadena primaria Cefem.

Las literaturas de no patente 7, 9, 10 y 12-15 describen compuestos Cefem que se han estabilizado contra beta-lactamasa.

- 40 Sin embargo, estas referencias no describen los compuestos de la presente invención. Además, estas referencias, que describen compuestos Cefem que tienen un grupo catecol intramolecularmente, no tienen descripción específica con respecto a metalo-beta-lactamasa del tipo clase B, o actividad antibacteriana contra un amplio espectro de bacterias Gram negativo incluyendo tipo clase B.

- 45 La literaturas de patente 10 y 11 no describen específicamente compuestos Cefem que tienen sustituyentes tipo catecol.

JP62-30788 describe compuestos Cefem útiles como agentes antibacterianos.

Referencias de la técnica anteriorLiteratura de patente

[Literatura de patente 1] publicación internacional No. 2007/119511 panfleto

- 50 [Literatura de patente 2] publicación japonesa abierta al público No. H3-173839

[Literatura de patente 3] publicación japonesa abierta al público No. H2-15090
 [Literatura de patente 4] publicación japonesa abierta al público No. H2-28187
 [Literatura de patente 5] publicación japonesa abierta al público No. H2-117678
 [Literatura de patente 6] publicación japonesa abierta al público en fase nacional PCT No. H6-510523
 5 [Literatura de patente 7] publicación japonesa abierta al público No. H5-213971
 [Literatura de patente 8] publicación japonesa abierta al público No. H2-28185
 [Literatura de patente 9] publicación japonesa abierta al público No. H6-345776
 [Literatura de patente 10] publicación internacional No. 2007/096740 panfleto
 [Literatura de patente 11] publicación internacional No. 2003/078440 panfleto

10 Literatura de no patente

[Literatura de no patente 1] The Journal of Antibiotics, Vol 61, pp.36-39(2008)
 [Literatura de no patente 2] The Journal of Antibiotics, Vol. 43, pp.1617-1620(1990)
 [Literatura de no patente 3] The Journal of Antibiotics, Vol.42, pp.795-806(1989)
 [Literatura de no patente 4] The Journal of Antibiotics, Vol.46, pp.833-839(1993)
 15 [Literatura de no patente 5] The Journal of Antibiotics, Vol.46, pp.840-849(1993)
 [Literatura de no patente 6] The Journal of Antibiotics, Vol.46, pp.850-857(1993)
 [Literatura de no patente 7] The Journal of Antibiotics, Vol.46, pp.1458-1470(1993)
 [Literatura de no patente 8] The Journal of Antibiotics, Vol.48, pp.1371-1374(1995)
 [Literatura de no patente 9] The Journal of Medicinal Chemistry, Vol.35, pp.2631-2642(1992)
 20 [Literatura de no patente 10] The Journal of Medicinal Chemistry, Vol.35, pp.2643-2651(1992)
 [Literatura de no patente 11] Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol.5, pp.963-966(1995)
 [Literatura de no patente 12] The Journal of Antibiotics, Vol.48, pp.417-424(1995)
 [Literatura de no patente 13] The Journal of Antibiotics, Vol.41, pp.377-391(1988)
 [Literatura de no patente 14] The Journal of Antibiotics, Vol.49, pp.496-498(1996)
 25 [Literatura de no patente 15] The Journal of Antibiotics, Vol.46, pp.1279-1288(1993)
 [Literatura de no patente 16] Applied Microbiology and Biotechnology, Vol.40, pp.892-897(1994)

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Problemas a ser resueltos por la invención

30 La presente invención provee compuestos Cefem que exhiben potente espectro antimicrobiano contra una variedad de bacterias incluyendo bacterias Gram negativo y/o bacterias Gram positivo.

Preferiblemente, la presente invención provee compuestos Cefem que exhiben actividad antimicrobiana potente contra beta-lactamasa que produce bacterias Gram negativo.

35 Más preferiblemente, la presente invención provee compuestos Cefem que exhiben potente actividad antimicrobiana contra microbios resistentes a múltiples fármacos, en particular, metalo-beta-lactamasa tipo clase B que producen bacterias Gram negativo.

Preferiblemente todavía, la presente invención provee compuestos Cefem que no exhiben resistencia cruzada contra fármaco Cefem o fármacos Carbapenem conocidos.

Medios para resolver los problemas

La presente invención provee compuestos Cefem que resuelven los problemas antes mencionados que tienen al

menos los siguientes aspectos estructurales:

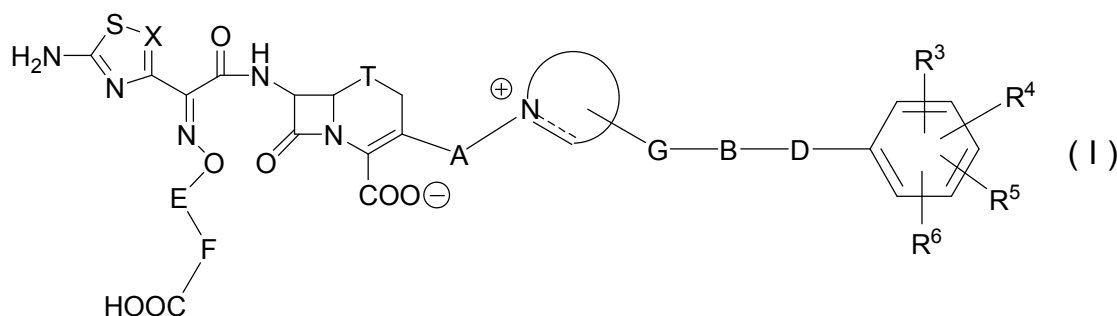
1) Los compuestos de la presente invención tienen un grupo amonio cuaternario cíclico en la cadena lateral posición 3, y un sustituyente tipo catecol en su extremo, preferiblemente, tienen un átomo cloruro en el anillo benceno del grupo catecol;

5 2) Los compuestos de la presente invención tienen un resto espaciador (-G-B-D) entre el grupo amonio cuaternario y el sustituyente tipo catecol;

3) Los compuestos de la presente invención tienen un anillo aminotiadiazol o anillo aminotiazol en la cadena lateral posición 7, y un grupo carboxílico en el extremo del resto oxima.

En la presente se describe lo siguiente:

10 1) Un compuesto de la fórmula:



Fórmula 1

en donde,

X es N, CH o C-Cl;

15 T es S, S=O, CH₂ o O;

A es alquileo inferior, alquilenilo inferior o alquinileno inferior;

G es un enlace sencillo, alquileo inferior sustituido opcionalmente, alquilenilo inferior sustituido opcionalmente, o alquinileno inferior sustituido opcionalmente;

B es un enlace sencillo o grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos 1 a 3 átomos de N;

20 D es un enlace sencillo, -CO-, -O-CO-, -CO-O-, -NR⁷-, -NR⁷-CO-, -CO-NR⁷-, -NR⁷-CO-NR⁷-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-NR⁷-, -NR⁷-SO₂-, -CH₂-NR⁷-CO- o -SO₂-;

E es alquileo inferior opcionalmente sustituido;

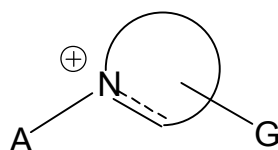
F es un enlace sencillo o fenileno opcionalmente sustituido;

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ cada uno es independientemente hidrógeno, halógeno, nitrilo, u -OR⁸;

25 R⁷ cada uno es hidrógeno independientemente o alquilo inferior opcionalmente sustituido;

R⁸ cada uno es hidrógeno independientemente, alquilo inferior, haloalquilo inferior, alquilcarbonilo inferior o carbamoilo;

Un grupo de la fórmula:



Fórmula 2

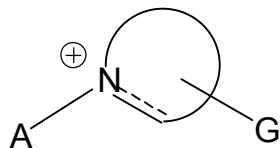
30

es un grupo amonio cuaternario, cíclico, monocíclico o fusionado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido que contiene al menos uno o más átomos N;

la línea de puntos muestra un enlace en el anillo;

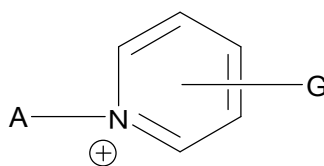
siempre que cuando G se una a un átomo de N catiónico, la línea de puntos está ausente, y cuando G no se une a un átomo de N catiónico, la línea de puntos muestra un enlace sencillo entre el átomo de N catiónico y un átomo cercano o muestra alquileo inferior entre el átomo de N catiónico y un átomo formador de anillo diferente del átomo cercano; y cuando G es un enlace sencillo, B es un enlace sencillo y D es -NH-CO- o -S-, un grupo de la fórmula:

5



Fórmula 3

no es un grupo de la fórmula:



Fórmula 4

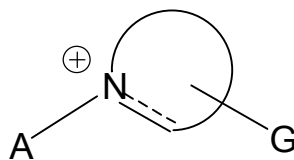
10

en donde, un o unos átomos de hidrógeno se pueden sustituir;

un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

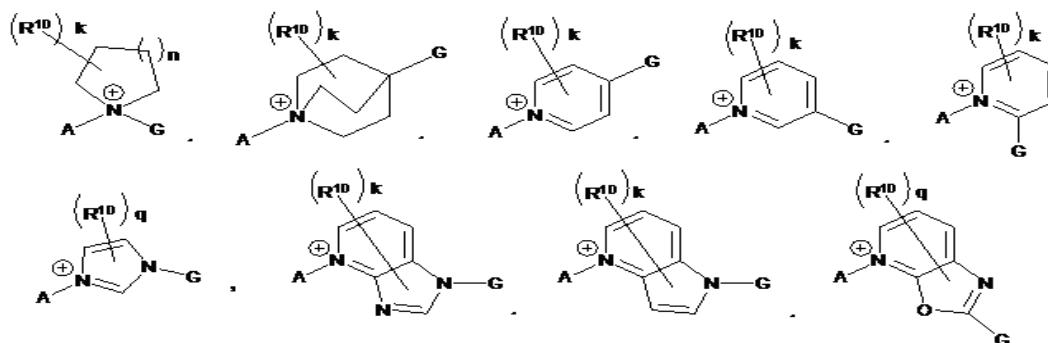
2) El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo al punto 1), en donde dicha fórmula

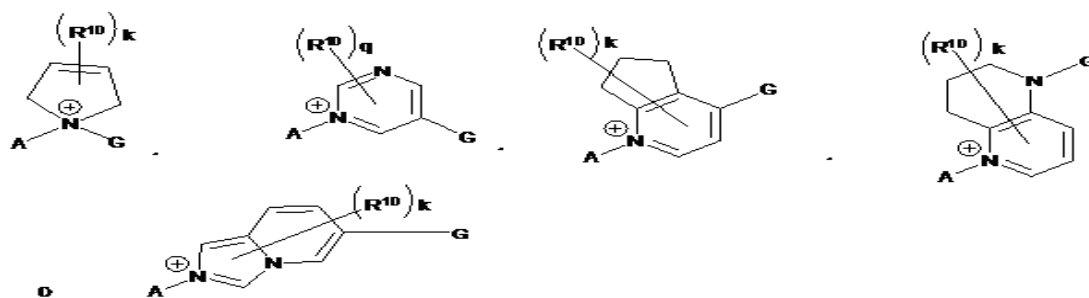
15



Fórmula 5

es la siguiente fórmula:

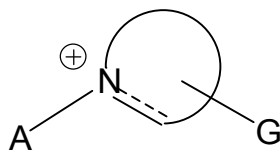




Fórmula 6

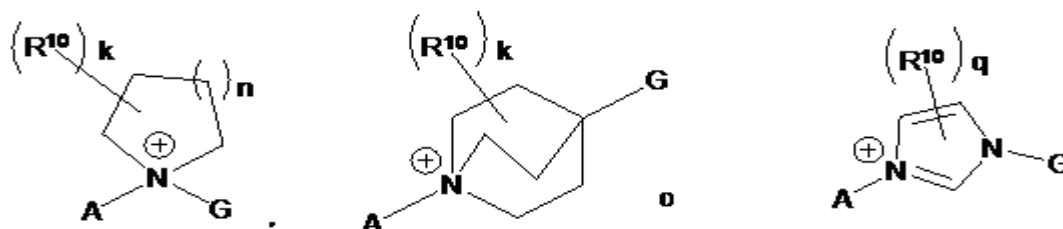
en donde n es un número entero de 0 a 5, k es un número entero de 0 a 5, q es un número entero de 0 a 3, R^{10} es halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, o haloalcoxi inferior siempre y cuando R^{10} sea idéntico o diferente en ocurrencias k o p, y A y G son como se definen en el punto 1).

3) El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo al punto 1), en donde dicha fórmula



Fórmula 7

Es la fórmula:

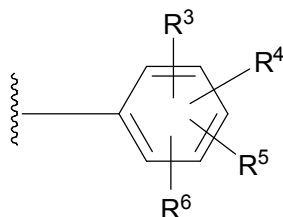


Fórmula 8

En donde n, k, g y R^{10} son como se definen en el punto 2), y A y G son como se definen en el punto 1).

4) El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de los puntos 1)-3), en donde R^3 y R^4 son $-OR^8$, en donde R^8 es como se define en el punto 1).

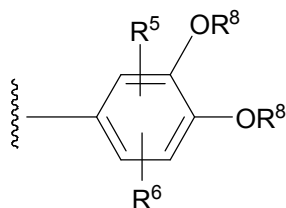
5) El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de los puntos 1)-3), en donde la fórmula



Fórmula 9

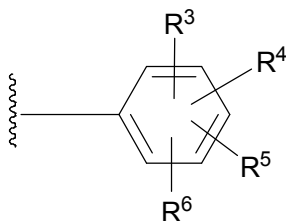
es la fórmula:

Fórmula 10



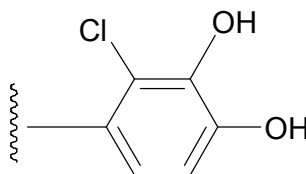
en donde R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁸ son como se definen en el punto 1).

6) El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de los puntos 1)-3), en donde la fórmula:



Fórmula 11

es la fórmula



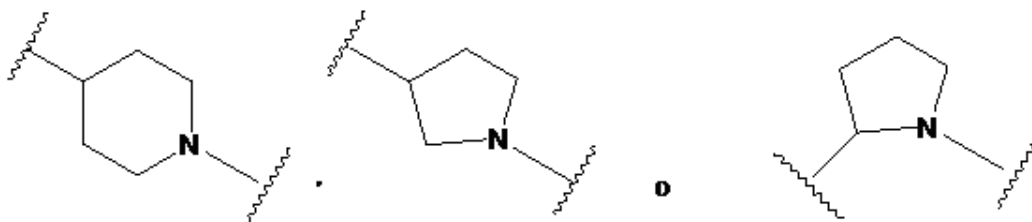
Fórmula 12

en donde R³, R⁴, R⁵, y R⁶ son como se definen en el punto 1).

7) El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de los puntos 1)-6), en donde A es -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH=CH-CH₂- o -CH₂-CH=CH-.

8) El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de los puntos 1)-7), en donde G es un enlace sencillo, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH-, -CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂-CH(ⁱPr)- o -CH₂-CH(Ph)-, en donde ⁱPr se refiere a un grupo isopropilo, y Ph se refiere a un grupo fenilo.

9) El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de los puntos 1)-8), en donde B es un enlace sencillo o la fórmula:

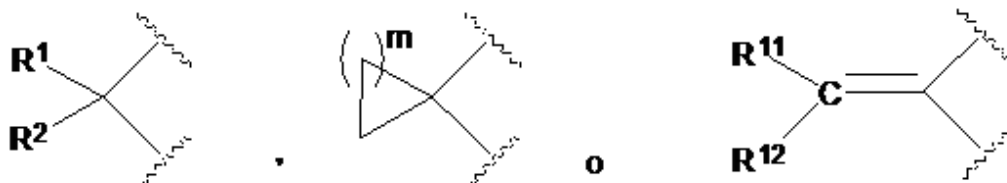


Fórmula 13

10) El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de los puntos 1)-9), en donde D es un enlace sencillo, -CO-, -O-CO-, -CO-O-, -NR⁷-, -NR⁷-CO-NR⁷-, -NR⁷-CO- o -CO-NR⁷-, en donde R⁷ es como se define en el punto 1).

11) El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de los puntos 1)-9), en donde D es un enlace sencillo, -CO-, -NR⁷-CO-NR⁷-, -NR⁷-CO- o -CO-NR⁷-, en donde R⁷ es como se define en el punto 1).

5 12) El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de los puntos 1)-11), en donde E es de la fórmula :



Fórmula 14

10 en donde R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, un alquilo inferior sustituido opcionalmente, un alquiltio inferior opcionalmente sustituido, o un fenilo opcionalmente sustituido, R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente hidrógeno, un alquilo inferior opcionalmente sustituido, un carboxilo opcionalmente sustituido, o un carbamoilo, y m se refiere a un número entero de 1 a 5.

15 13) El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de los puntos 1)-12), en donde R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente hidrógeno o un alquilo inferior.

14) El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de los puntos 1)-13), en donde X es N.

20 15) El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de los puntos 1)-13), en donde X es CH o C-Cl.

16) El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de los puntos 1)-15), en donde T es S.

25 17) El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo al punto 1, en donde

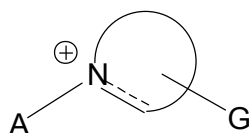
X es N, CH o C-Cl;

T es S;

A es un alquilenos inferior;

30 G es un enlace sencillo o un alquilenos inferior;

la fórmula:



Fórmula 15

es la fórmula:



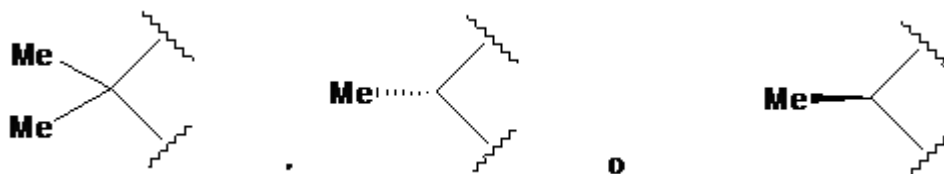
Fórmula 16

B es un enlace sencillo;

n es un número entero de 0-3;

D es -NH-CO- o -CO-NH-;

5 E es la fórmula:



Fórmula 17

en donde Me se refiere a un grupo metilo;

F es un enlace sencillo;

10 R^3 y R^4 son -OH, y R^5 es hidrógeno o Cl, y R^6 es hidrógeno.

18) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de los puntos 1-17.

19) La composición farmacéutica de acuerdo con el punto 18), que tiene una actividad antimicrobiana.

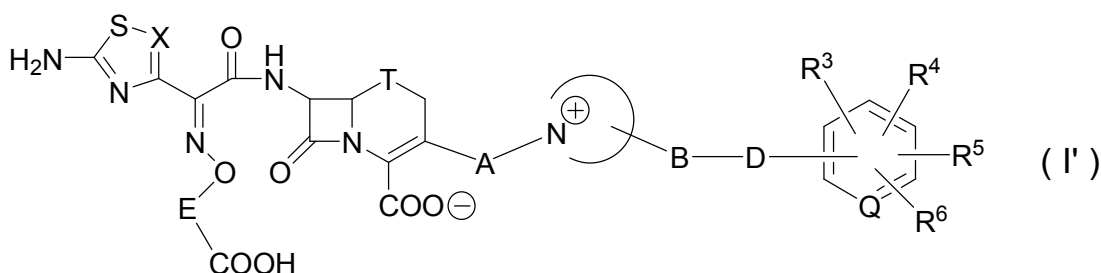
15 20) Un método para el tratamiento de una enfermedad infecciosa, caracterizado en la etapa de administrar el compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de los puntos 1)-17).

21) El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de los puntos 1)-17), que es para el
20 tratamiento de una enfermedad infecciosa.

22) Uso del compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de los puntos 1)-17), para la manufactura de un agente terapéutico para enfermedad infecciosa.

En la presente, también se describe lo siguiente:

25 1') Un compuesto de la fórmula:



Fórmula 18

en donde

X es N, CH o C-Cl;

30 T es S, S=O, CH₂ u O;

A es alquileo inferior, alquenileno inferior o alquinileno inferior;

B es alquileo inferior, alquenileno inferior, alquinileno inferior o un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que

contiene al menos 1 a 3 átomos de N;

D es un enlace sencillo, un alquileo inferior, -CO-, -O-CO-, -CO-O-, -NR⁷-, -NR⁷-CO-, -CO-NR⁷-, -NR⁷-CO-NR⁷-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-NR⁷-, -NR⁷-SO₂-o -SO₂-;

E es alquileo inferior opcionalmente sustituido;

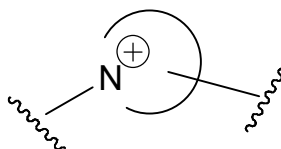
5 Q es N u CR⁹,

R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁹ cada uno es independientemente hidrógeno, halógeno, nitrilo, u -OR⁸;

R⁷ cada uno es hidrógeno independientemente o alquilo inferior opcionalmente sustituido;

R⁸ cada uno es hidrógeno independientemente, alquilo inferior, haloalquilo inferior, alquilcarbonilo inferior o carbamilo; y

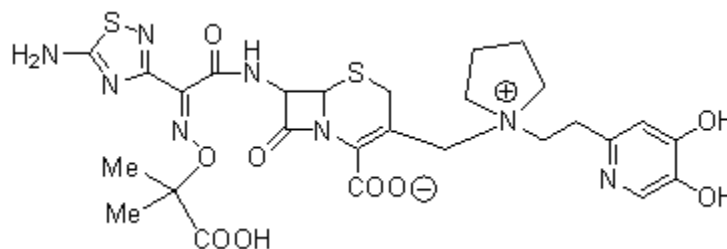
10 un grupo de la fórmula



Fórmula 19

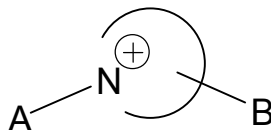
es un grupo amonio cuaternario, cíclico, monocíclico o fusionado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido que contiene al menos uno o más átomos N;

15 o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, siempre que lo siguiente se excluya:



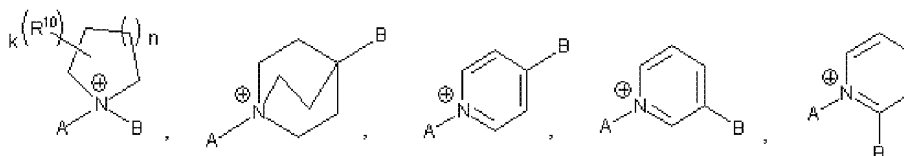
Fórmula 20

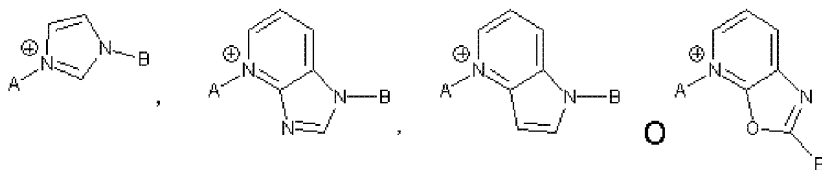
20 2') El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo al punto 1'), en donde dicha fórmula



Fórmula 21

es la siguiente fórmula:

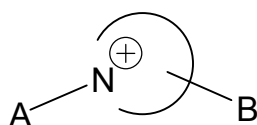




Fórmula 22

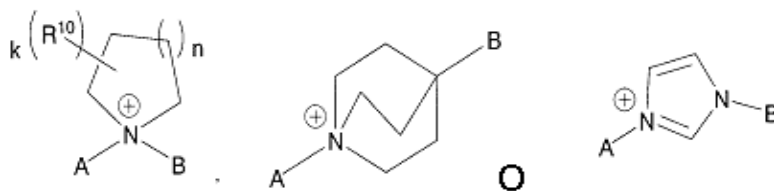
en donde n es un número entero de 0 a 5, R¹⁰ es halógeno, hidroxilo, o un alquilo inferior, k es un número entero de 0 a 4, y A y B son como se definen en el punto 1').

- 5 3') El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a la reivindicación 1, en donde dicha fórmula



Fórmula 23

es la fórmula:

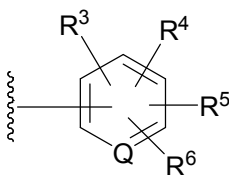


Fórmula 24

en donde n, R¹⁰ y k son como se define en el punto 2'), y A y B son como se define en el punto 1').

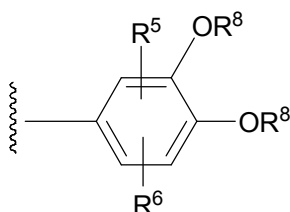
- 15 4') El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de los puntos 1')-3'), en donde R³ y R⁴ son -OR⁸, en donde R⁸ es como se define en el punto 1').

5') El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la fórmula:



Fórmula 25

es la fórmula:

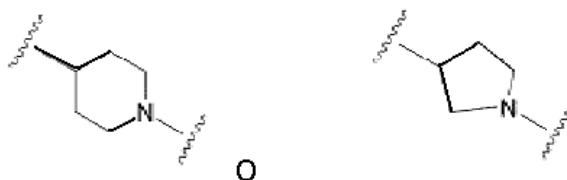


Fórmula 26

en donde R^5 , R^6 y R^8 son como se definen en el punto 1')

6') El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de los puntos 1')-5'), en donde A es -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH=CH-CH₂- o -CH₂-CH=CH-.

- 5 7') El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de los puntos 1')-6'), en donde B es -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH- o la fórmula:

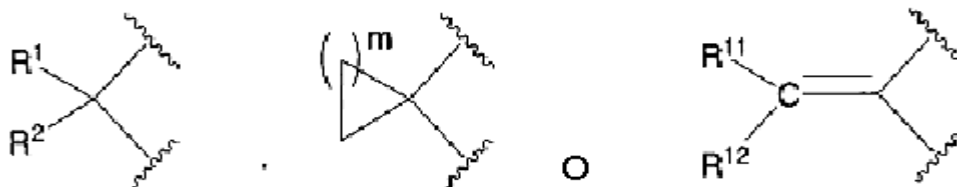


Fórmula 27

- 10 8') El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de los puntos 1')-7'), en donde D es un enlace sencillo, CO-, -O-CO-, -CO-O-, -NR⁷-, -NR⁷-CO-NR⁷-, NR⁷-CO- o -CO-NR⁷, en donde R⁷ es como se define en el punto 1').

- 15 9') El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de los puntos 1')-7'), en donde D es -CO-, -NR⁷-CO-NR⁷-, -NR⁷-CO- o -CO-NR⁷-, en donde R⁷ es como se define en el punto 1').

10') El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de los puntos 1')-9'), en donde E es la fórmula:



Fórmula 28

en donde R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, un alquilo inferior sustituido opcionalmente, un alquiltio inferior, o un fenilo opcionalmente sustituido, R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente hidrógeno, un alquilo inferior opcionalmente sustituido, un carboxilo opcionalmente sustituido, o un carbamoilo, y m se refiere a un número entero de 1 a 5.

- 25 11') El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de los puntos 1')-10'), en donde R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente hidrógeno o un alquilo inferior.

- 30 12') El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de los puntos 1')-11'), en donde X es N.

13') El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de los puntos 1')-11'), en donde X es CH o C-Cl.

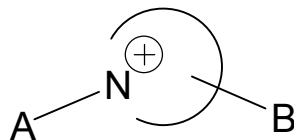
- 35 14') El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de los puntos 1')-13'), en donde T es S.

15') El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo al punto 1'), en donde

X es N, CH o C-Cl;

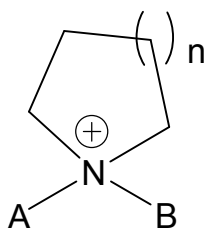
T es S;

la fórmula:



Fórmula 29

es la fórmula:



Fórmula 30

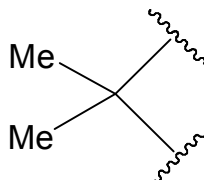
A es alquileo inferior;

B es alquileo inferior;

n es un número entero de 0-3;

D s -NH-CO- o -CO-NH;

E es la fórmula:



Fórmula 31

en donde Me se refiere a un grupo metilo;

Q es CH;

R³ y R⁴ son -OH, y R⁵ es hidrógeno o Cl, y R⁶ es hidrógeno.

16') Una composición farmacéutica que comprende el compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de los puntos 1')-15').

17') La composición farmacéutica de acuerdo con el punto 16'), que tiene una actividad antimicrobiana.

Efectos de la invención

Los compuestos de la presente invención son útiles como un producto farmacéutico en que los compuestos tienen al menos uno de los siguientes aspectos:

1) El compuesto exhibe espectro antimicrobiano potente contra una variedad de bacterias incluyendo bacterias Gram negativo y/o bacterias Gram negativo;

2) los compuestos exhiben actividad antimicrobiana potente contra beta-lactamasa que produce bacterias Gram negativo;

3) los compuestos exhiben actividad antimicrobiana potente contra bacterias resistentes a múltiples fármacos, particularmente, tipo de la clase B, metalo-beta-lactamasa que produce bacterias Gram negativo;

4) los compuestos no exhiben resistencia cruzada con los fármacos Cefem conocidos y/o los fármacos de Carbapenem;

5) los compuestos no exhiben efectos secundarios tales como fiebre después de la administración en el cuerpo.

LA MEJOR MANERA DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

Los términos respectivos usados aquí son como se definen de manera individual o en combinación con otros términos como sigue:

10 "Halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Preferiblemente, halógeno es flúor, cloro o bromo, y más preferiblemente halógeno es cloro. "Alquilo inferior" incluye alquilo lineal o ramificado que tiene 1-8 carbonos, preferiblemente 1-6 carbonos, y más preferiblemente 1-3 carbonos, e incluye por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, n-heptilo, isoheptilo, n-octilo y los similares.

15 El resto alquilo inferior en un "haloalquilo inferior", "alquilcabonilo inferior", "un alquiltio inferior", "alcoxi inferior", "hidroxialcoxi inferior", "alcoxi inferior-alcoxi inferior", "hidroxialcoxi inferior", "alcoxi inferior-alcoxi inferior", "alquilamino inferior", "alquilimino inferior", "alquilcarbamoilo inferior", "hidroxialquilcarbamoilo inferior", "alquilsulfamoilo inferior", "alquilsulfinilo inferior", "alquiltio inferior" y lo similar es como se mencionó antes en "alquilo inferior".

20 Los sustituyentes en "un alquilo inferior opcionalmente sustituido" son por lo menos uno de esos grupos seleccionados "grupo alfa de los sustituyentes".

25 "Sustituyentes grupo alfa" es un grupo que consta de halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, hidroxialcoxi inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, carboxilo, hidroxialcoxi inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, amino, acilamino, alquilamino inferior, imino, hidroxiimino, alcoxiimino inferior, alquiltio inferior, carbamoilo, alquilcarbamoilo inferior, hidroxialquilcarbamoilo inferior, sulfamoilo, alquilsulfamoilo inferior, alquilsulfinilo inferior, ciano, nitro, grupo carbocíclico, y grupo heterocíclico.

"Haloalquilo inferior" se refiere a un grupo en donde al menos una posición de un alquilo inferior se sustituye con el "halógeno" anterior, e incluye, por ejemplo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, monoclórometilo, monobromometilo, monofluorometilo, monoclóroetilo, y lo similar.

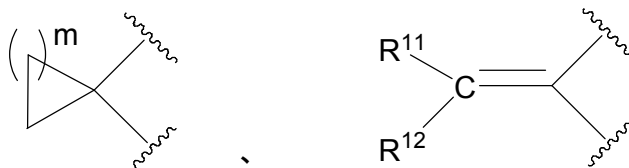
30 "Alquilenio inferior" incluye alquilenio lineal que tiene 1-8 carbonos, preferiblemente 1-6 carbonos, y más preferiblemente 1-3 carbonos, e incluye, por ejemplo, metileno, etileno, n-propileno, n-butileno, n-pentileno, n-hexileno y lo similar.

35 "Alquenileno inferior" incluye alquenileno lineal que tiene 2-8 carbonos, preferiblemente 2-6 carbonos, más preferiblemente 2-4 carbonos, que tienen al menos un enlace doble en cualquier posición, e incluye, por ejemplo, vinileno, alileno, propenileno, butenileno, prenileno, butadienileno, pentenileno, pentadienileno, hexenileno, hexadienileno, y lo similar.

"Alquinileno inferior" incluye alquinileno lineal que tiene 2-8 carbonos, preferiblemente 2-6 carbonos, más preferiblemente 2-4 carbonos, que tienen al menos un enlace triple en cualquier posición, e incluye, por ejemplo, etinileno, propinileno, butinileno, pentinileno, hexinileno y lo similar.

40 Sustituyentes de "un alquilenio inferior sustituido opcionalmente", "un alquenileno inferior opcionalmente sustituido", y "un alquinileno inferior opcionalmente sustituido" incluyen al menos un grupo seleccionado del grupo alfa del sustituyente.

"Un alquilenio inferior sustituido opcionalmente" es un grupo en donde el resto -CH₂- de "alquilenio inferior" incluye los casos como los descritos en la fórmula:



Fórmula 32

R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente hidrógeno, un alquilo inferior opcionalmente sustituido, un carboxilo

opcionalmente sustituido, o un carbamoilo, y m se refiere a un número entero de 1 a 5, los casos donde los sustituyentes se toman juntos para formar un anillo, y casos donde los sustituyentes se toman juntos para formar un enlace con un átomo de carbono adyacente.

5 Sustituyentes de “un fenileno opcionalmente sustituido” y “un fenilo opcionalmente sustituido” incluyen al menos un grupo seleccionado del grupo alfa del sustituyente.

“Grupo carbocíclico” incluye cicloalquilo, cicloalqueno, arilo y grupos carbocíclico fusionado no aromático y lo similar.

“Cicloalquilo” es un grupo carbocíclico que tiene 3-10 carbonos, preferiblemente 3-8 carbonos, más preferiblemente 4-8 carbonos, e incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo y ciclodecilo, y lo similar.

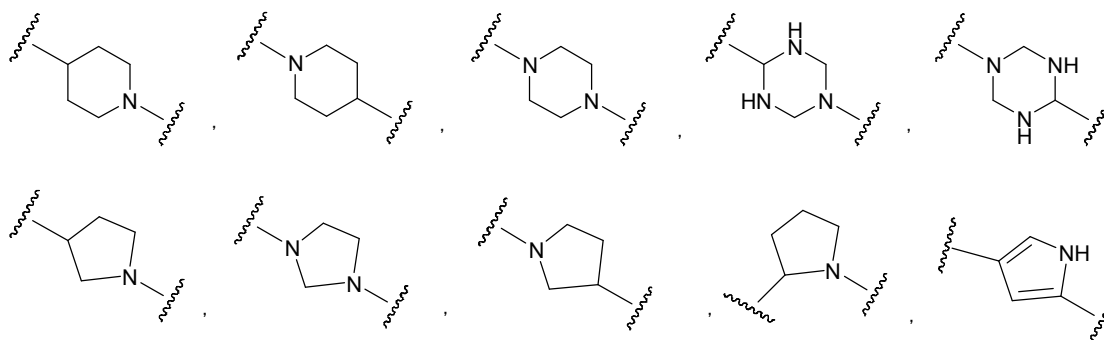
10 “Cicloalqueno” incluye aquellos en donde al menos un enlace doble se incluye en el anillo del cicloalquilo en cualquier posición, y específicamente incluyen, por ejemplo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, y ciclohexadienilo y lo similar.

“Arilo” incluye fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo y lo similar, y en particular, fenilo es preferible.

15 “Grupo carbocíclico fusionado no aromático” incluye el grupo en donde dos o más grupos cíclicos seleccionados del “cicloalquilo”, “cicloalqueno” y “arilo” se fusionan, y específicamente, incluye, por ejemplo, indanilo, indenilo, tetrahidronaftilo, y fluorenilo y lo similar.

“Grupo heterocíclico” incluye grupos heterocíclicos que tienen al menos un heteroátomo arbitrariamente seleccionado de O, S y N, en el anillo del mismo, y específicamente incluye, por ejemplo, heteroarilo de 5 miembros o 6 miembros tales como pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, furilo y tienilo y lo similar; grupos heterocíclicos fusionados bicíclicos tales como indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolilizinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinoninilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftilizinilo, quinoxanilo, purinilo, pteridinilo, benzopiranilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzisotiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, imidazopiridilo, pirazolopiridina, quinazolinilo, quinolilo, isoquinolilo, naftilidinilo, dihidrobenzofurilo, tetrahidroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, dihidrobenzoxazina, tetrahidrobenzotienilo, y lo similar; grupo heterocíclico fusionado tricíclico tal como carbazolilo, acridinilo, xantenilo, fenotiadinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, dibenzofurilo, imidazoquinolilo y lo similar; grupo heterocíclico no aromático tales como dioxanilo, tiiranilo, oxiranilo, oxatioranilo, azetidino, tianilo, tiazolidina, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperadinilo, morfolinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, dihidropiridilo, dihidrobenzimidazolilo, tetrahidropiridilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroisotiazolilo, dihidrooxazinilo, hexahidroazepinilo, tetrahidro diazepinilo, y lo similar.

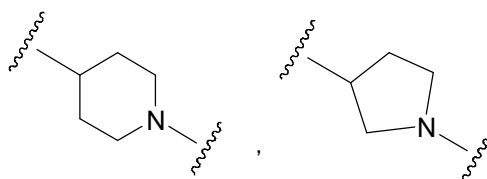
“Grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos 1 a 3 átomos de N” incluye, por ejemplo, cualquiera de aquellos grupos como sigue:



35

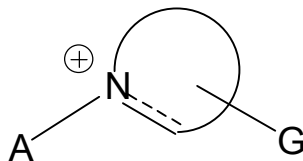
Fórmula 33

Preferiblemente, incluye cualquier grupo como sigue:



Fórmula 34

en donde un grupo amonio cuaternario como se muestra en la fórmula:



Fórmula 35

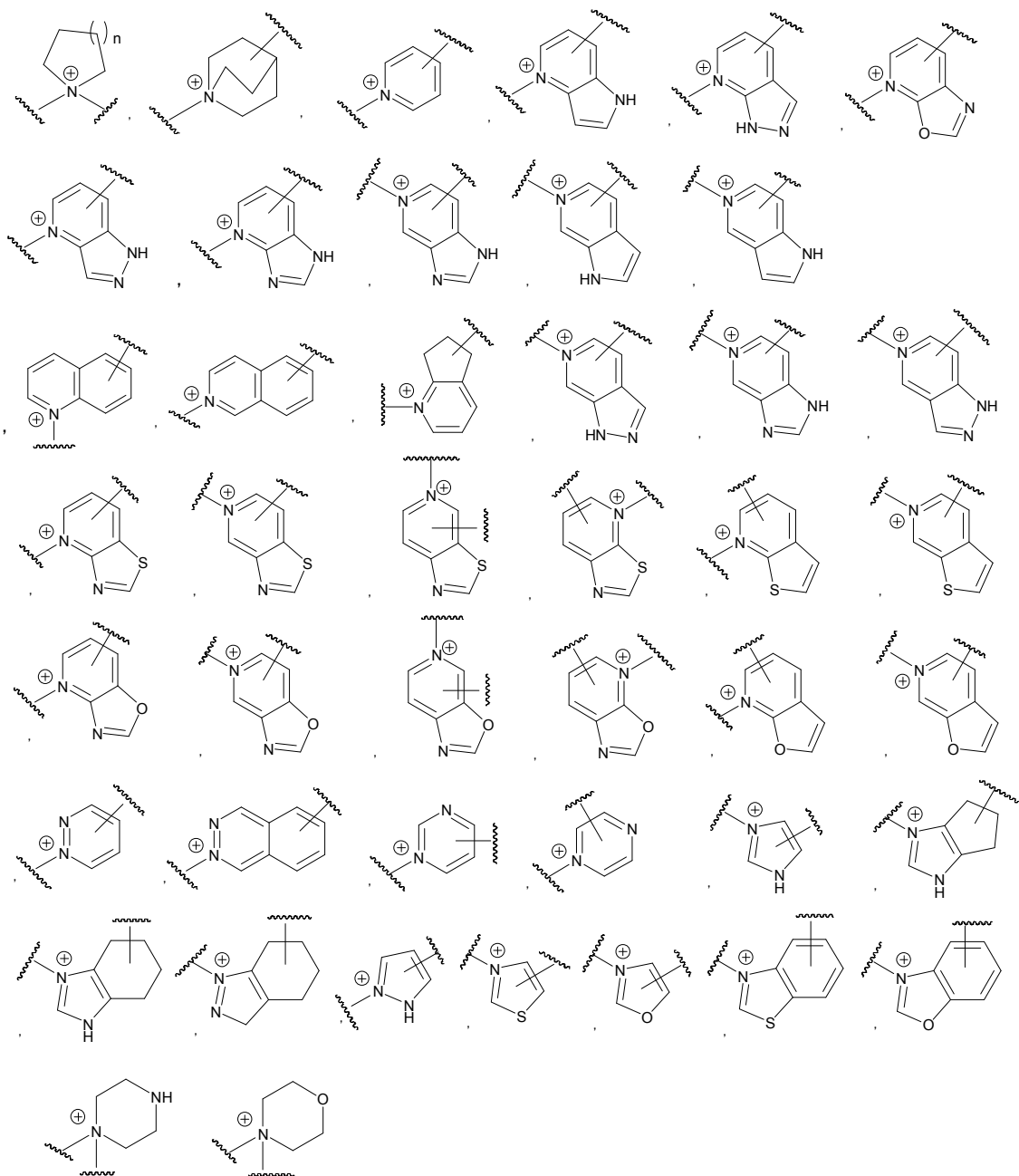
- 5 es un grupo amonio cuaternario, cíclico, monocíclico o fusionado, saturado o insaturado, preferiblemente incluyendo 1-4 átomos de N, más preferiblemente 1-3 átomos de N, y más preferiblemente todavía 1-2 átomos de N, e incluyendo 1-4, preferiblemente 1-2 sustituyentes, y dicho anillo puede incluir uno o más átomos adicionales de O y/o S.

Heteroanillos que forman el grupo amonio cuaternario es como sigue:

- 10 Heteroanillo saturado que contiene un átomo de N incluye, por ejemplo, azetidina, pirrolidina, pirazolidina, tiazolidina, oxazolidina, imidazolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, azepano, azocano, quinuclidina, y anillo fusionado que contiene lo mismo, y preferiblemente pirrolidina, piperazina, azepano o quinuclidina.

- 15 Heteroanillo que contiene átomo de N insaturado incluye, por ejemplo, monociclo (por ejemplo, pirrolo, pirazol, imidazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, triazol, 2,3-dihidro-1H-pirrolo, 2,5-dihidro-1H-pirrolo, y anillo bicíclico fusionado que contiene este monociclo en el anillo (por ejemplo, indol, bencimidazol, benzopirazol, indolidina, quinolina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, quinazolina, benzoisoxazol, benzoxazol, benzoxadiazol, benzoisotiazol, benzotiazol, benzoxadiazol, bencisotiazol, benzotiazol, benzotriazol, purina, indolina, 1H-pirrolo[3,2-b]piridina, 1H-pirrazolo[4,3-b]piridina, 1H-pirazolo[4,3-b]piridina, tiazolo[4,5-c]piridina, 1,4-dihidropirido[3,4-b]pirazina, 1-3-dihidroimidazo[4,5-c]piridina y lo similar), y preferiblemente, pirrol, imidazol, piridina, bencimidazol, 2,5-dihidro-1H-pirrol.

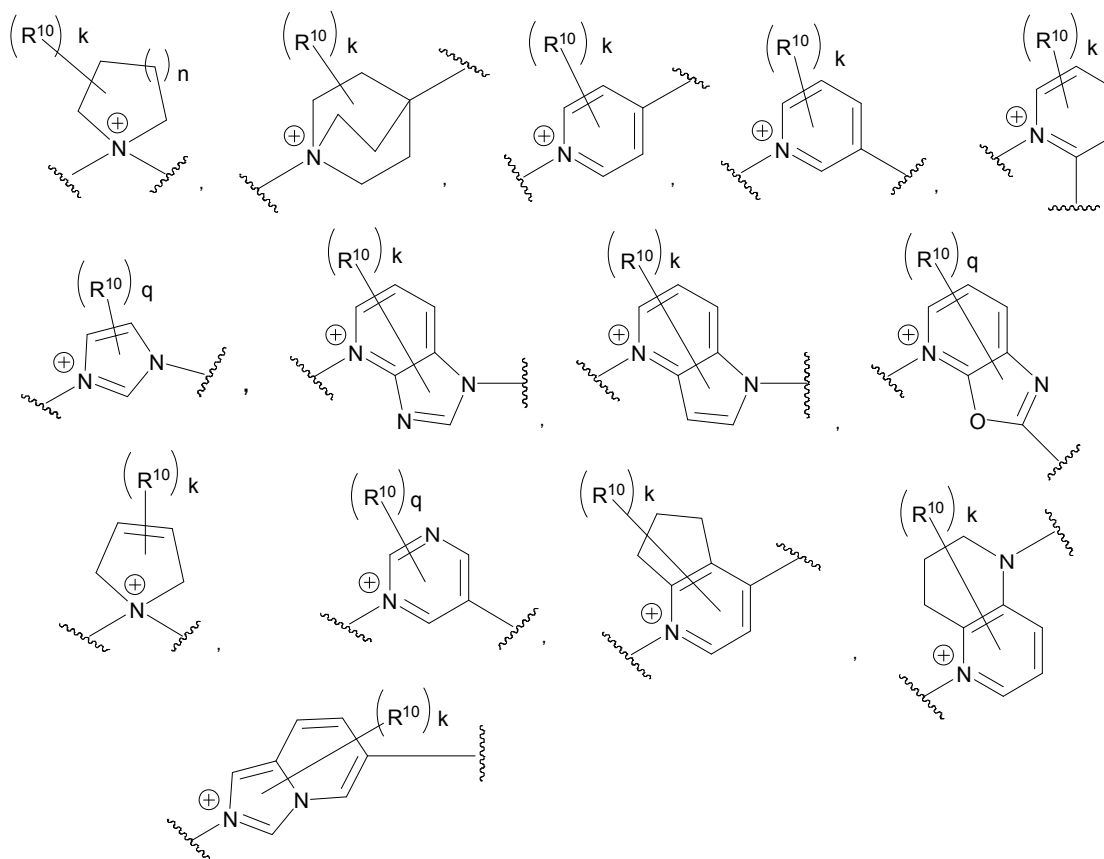
- 20 Específicamente, por ejemplo, grupos heterocíclicos que opcionalmente tienen una pluralidad de sustituyentes en una posición apropiada, por ejemplo, como se describe abajo se incluyen. Sustituyentes incluyen al menos uno seleccionado de un alquilo inferior sustituido opcionalmente o un grupo alfa sustituido:



Fórmula 36

en donde n es un número entero de 0 a 5, k es un número entero de 0 a 4, R^{10} es halógeno, hidroxí, alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, o haloalcoxi inferior, siempre y cuando R^{10} sea idéntico o diferente en ocurrencias k.

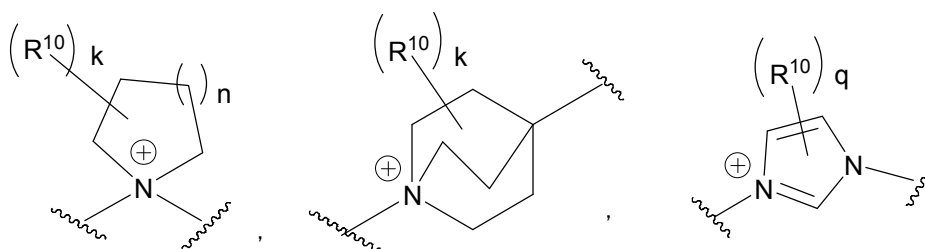
Más preferiblemente, los siguientes grupos heterocíclicos se incluyen como sigue:



Fórmula 37

en donde n es un número entero de 0 a 5, k es un número entero de 0 a 4, q es un número entero de 0 a 3, R^{10} es halógeno, hidroxi, alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, o haloalcoxi inferior, siempre y cuando R^{10} sea idéntico o diferente en ocurrencias k o q.

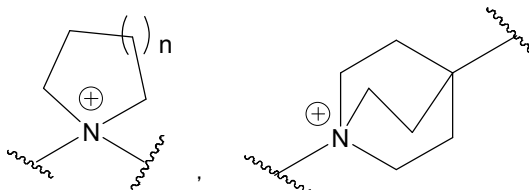
Más preferiblemente todavía, los grupos heterocíclicos se incluyen como sigue:



Fórmula 38

n, k, g y R^{10} son como se definen antes.

El grupo heterocíclico como se muestra a continuación es más preferible.



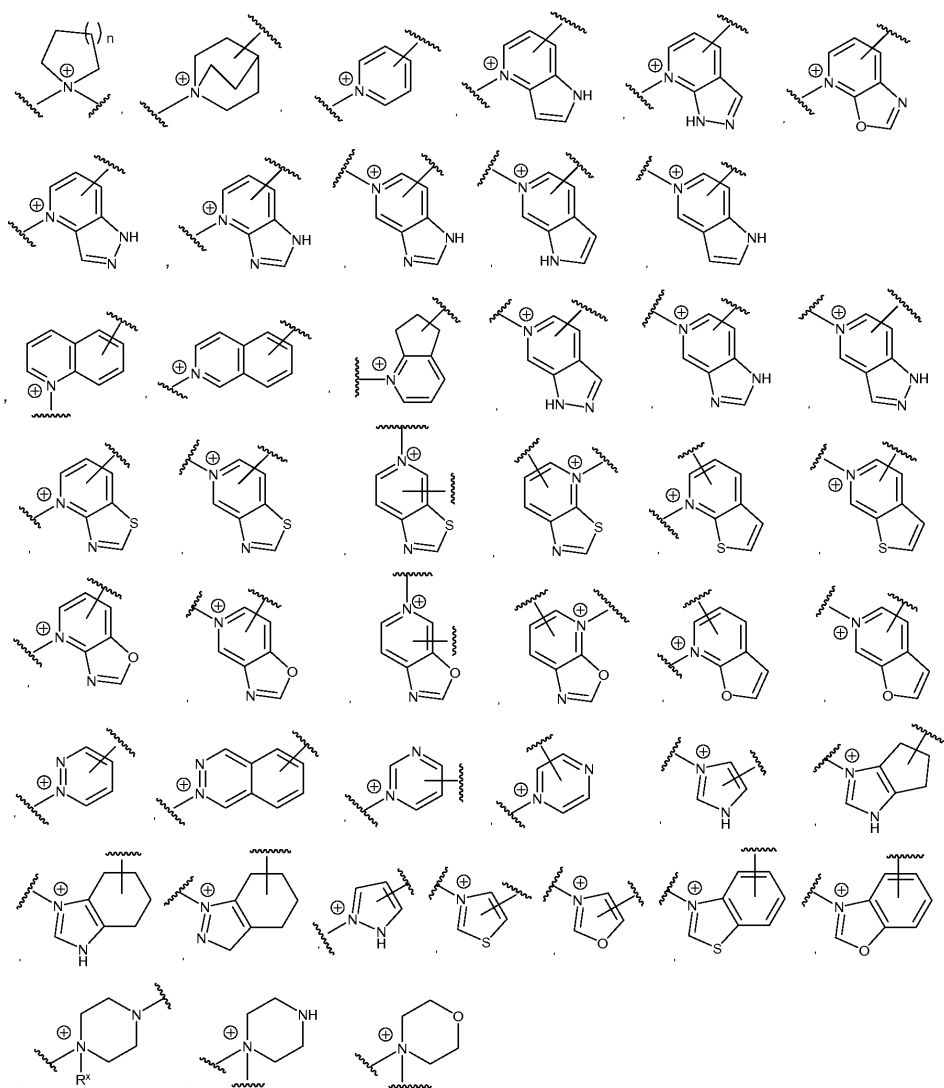
Fórmula 39

en donde n es como se definió antes.

“Un grupo amonio cuaternario cíclico, monocíclico o fusionado, saturado o insaturado incluyendo al menos un átomo de N” es un grupo amonio cuaternario cíclico, monocíclico o fusionado, saturado o insaturado, preferiblemente incluyendo 1-4 átomos de N, más preferiblemente 1-3 átomos de N, y todavía más preferiblemente 1-2 átomos de N, e incluyendo 1-4, preferiblemente 1-2 sustituyentes y dicho anillo puede incluir además uno o más átomos de O y/o S.

5

Específicamente, los grupos heterocíclicos que pueden tener una pluralidad de sustituyentes en una posición apropiada se incluyen como sigue, por ejemplo. Sustituyentes incluyen un grupo seleccionado de un alquilo inferior sustituido opcionalmente o grupo alfa de sustituyentes:



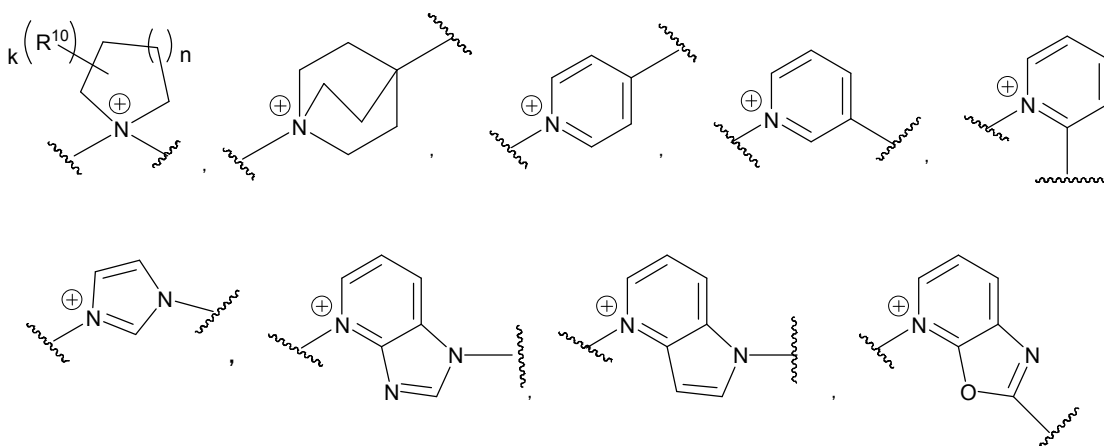
10

Fórmula 40

en donde n es un número entero de 0 a 5, R¹³ es halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, k es un número entero de 0 a 4, Rx es un alquilo inferior opcionalmente sustituido, y además, átomo de hidrógeno en NH puede sustituirse con un grupo seleccionado de un alquilo inferior opcionalmente sustituido o grupo alfa de sustituyentes.

15

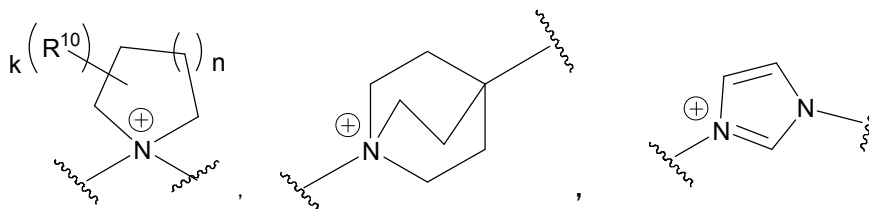
Más preferiblemente, el grupo heterocíclico que puede sustituirse en una posición apropiada es como sigue. Los sustituyentes incluyen aquellos grupos seleccionados de un alquilo inferior sustituido opcionalmente o grupo alfa sustituido.



Fórmula 41

en donde n , R^{13} y k son como se definen antes.

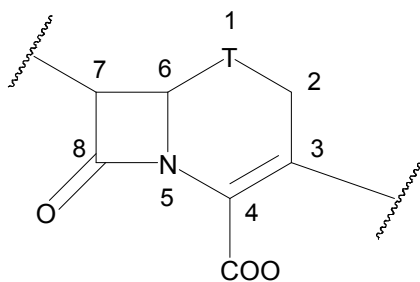
Más preferiblemente, los grupos heterocíclicos se incluyen como sigue:



Fórmula 42

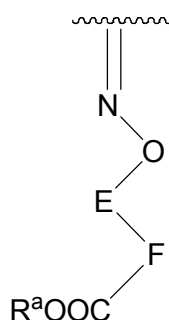
en donde n , R^{13} y k son como se definen antes.

La nomenclatura de la posición de sustitución en la cadena primaria Cefem de los compuestos (I) y (I') son como siguen. La cadena lateral de posición 7 y la cadena lateral de posición 3 como se usa aquí se refiere a un grupo que se une a la posición 7 o posición 3 de la cadena primaria Cefem como se muestra abajo.



Fórmula 43

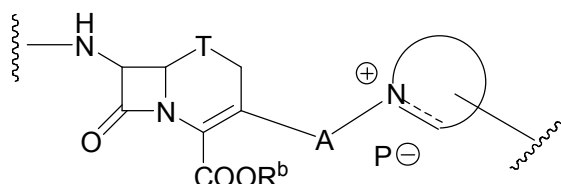
Ésteres de compuestos (I) y (I') preferiblemente incluyen, aquellos ésteres en el carboxilo en la cadena lateral de posición 7 o en la posición 4. Ésteres en el carboxilo en la cadena lateral de posición 7 se refiere a un compuesto que tiene una estructura esterificada como se muestra en la fórmula como sigue:



Fórmula 44

en donde E y F son como se define en el punto 1), y R¹ es un residuo de éster del grupo protector carboxilo y lo similar. Los ésteres incluyen aquellos ésteres que se metabolizan fácilmente en el cuerpo para formar un estado carboxi.

Ésteres en la posición 4 de los compuestos (I) y (I') se refieren a compuestos que tienen una estructura esterificada en el resto posición 4 como se muestra en la fórmula como sigue:

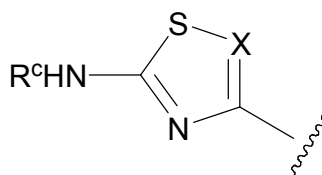


Fórmula 45

en donde A y T son como se definen en el punto 1), y R^b es un residuo de éster tal como un grupo de protección carboxílico y similares, y P- es un contraión tal como halógeno. Tales ésteres incluyen aquellos ésteres que se metabolizan fácilmente para formar un estado carboxílico.

Los grupos de protección carboxílicos antedichos incluyen un alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, t-butilo), aralquilo opcionalmente substituido (por ejemplo, bencilo, benzhidrido, fenetilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo), el grupo sililo (t-butildimetilsililo, t-butilsililo difenilo) y los similares.

Compuestos protegidos en el amino del anillo tiazol o tiadiazol de la cadena lateral posición 7 de los compuestos (I) o (I') se refiere a compuestos en los cuales los anillos de tiazol o tiadiazol son un anillo como se muestra en la fórmula:



Fórmula 46

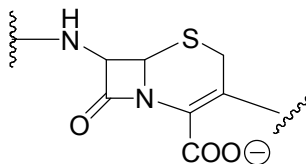
en donde X es como se define en el punto 1, y R^c se refiere a un grupo protector amino. Dichos grupos protectores amino incluyen grupos que se metabolizan fácilmente en el cuerpo para formar amino. Dichos grupos protectores amino incluyen alcóxicarbonilo inferior (por ejemplo, t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo), opcionalmente aralcanoilo sustituido opcionalmente (por ejemplo, p-nitrobenzoilo), acilo (por ejemplo, formilo, cloroacetilo) y lo similar.

Sales farmacéuticamente aceptables de compuestos (I) y (I') incluyen, por ejemplo, sales o sales intramoleculares formadas con base inorgánica, amoniaco, base orgánica, ácido inorgánico, ácido orgánico, aminoácido básico, iones de halógeno y lo similar. Dicha base inorgánica incluye metal alcalino (Na, K y lo similar), metal alcalinotérreo (Mg y lo similar), base orgánica incluye procaína, 2-feniletibencil amina, dibenciletilen diamina, etanolamina, dietanolamina, trishidroximetil aminometano, polihidroalquilamina, N-metil glucosamina y lo similar. Ácidos inorgánicos incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y lo similar. Ácidos orgánicos incluyen, por ejemplo, ácido p-tolueno sulfónico, ácido metano sulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico y lo similar. Aminoácidos básicos incluyen, por ejemplo, lisina, arginina (アルギニン), ornitina, histidina y lo similar.

Como se usa aquí, "solvato" se refiere a un solvato con agua o solvente orgánico (por ejemplo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, acetona), y preferiblemente hidrato.

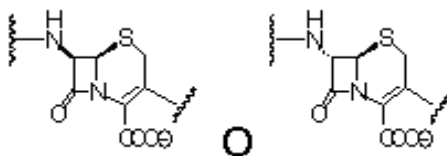
Los compuestos (I) y (I') de la presente invención no se limitan a isómeros particulares pero incluyen cualquier isómero posible y racemato posible como se ejemplifica como sigue:

5 En los compuestos (I) y (I'):



Fórmula 47

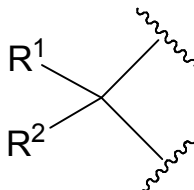
incluye



Fórmula 48

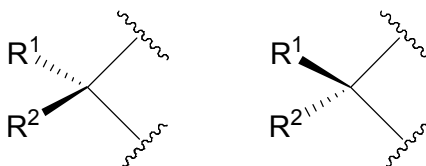
10

En E de los compuestos (I) y (I'),



Fórmula 49

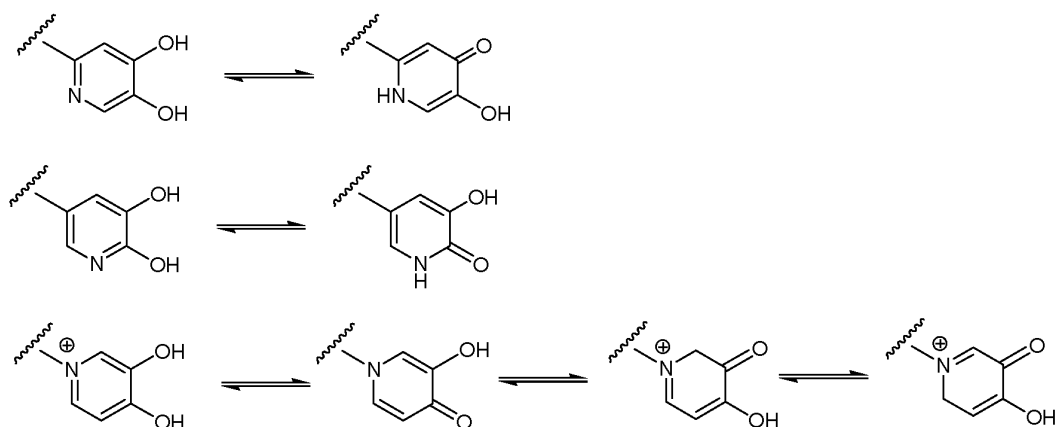
incluye



Fórmula 50

15

Además, la fórmula (I') incluye los siguientes isómeros:

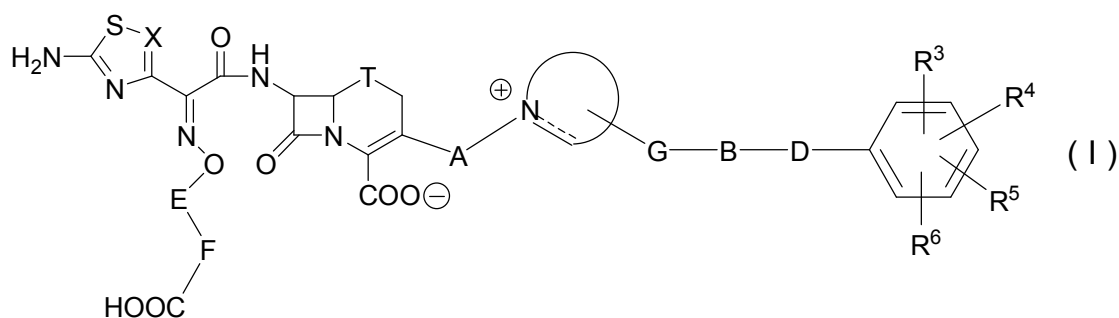


Fórmula 51

en donde el grupo –OH puede formar una sal con un contra catión (por ejemplo, Na^+ , K^+ , Li^+ y lo similar).

Los compuestos descritos aquí pueden ser aquellos compuestos como se muestra específicamente como sigue:

5 Fórmula (I):



Fórmula 52

Algunos compuestos de fórmula (I) son como sigue:

1) compuestos en donde T es S (en adelante T es s1)

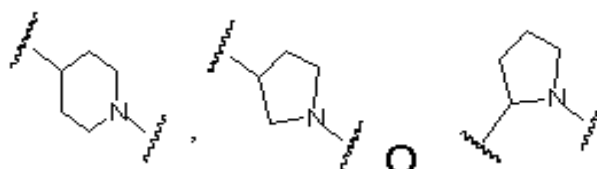
10 2) Compuestos en donde A es un alquileo inferior o un alquilenilo inferior (en adelante A es a1);

compuestos en donde A es $-\text{CH}_2-$ (en adelante A es a2);

compuestos en donde A es $\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CH-CH}_2-$ (en adelante A es a3);

Preferiblemente, A es a2 como se describe antes.

3) compuestos en donde B es un enlace sencillo (en adelante B es b1) compuestos en donde B es



Fórmula 53

(en adelante B es b2)

Preferiblemente, B es b1.

4) Compuestos en donde D es un enlace sencillo o $-\text{CO}-$ (en adelante D es d1);

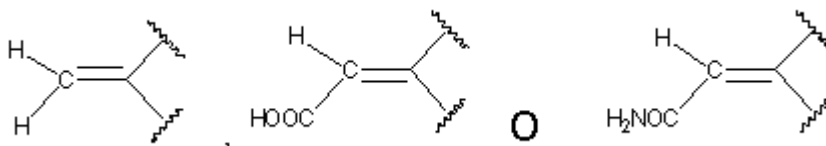
compuestos en donde D es -NH-CO-, -N(CH₃)-CO-, -CO-NH-, -CO-N(CH₃)- o -NH-CO-NH- (en adelante D es d2) más preferiblemente, D es d2 como se describe antes.

5) Compuestos en donde E es -CH₂- (en adelante E es e1);

compuestos en donde E es -CH(CH₃)- (en adelante E es e2);

5) compuestos en donde E es -C(CH₃)₃- (en adelante E es e3);

compuestos en donde E es como sigue:



Fórmula 54

Más preferiblemente, E es e2 o e3 como se describe antes.

10) 6) Compuestos en donde F es un enlace sencillo o fenileno (en adelante F es f1).

7) Compuestos en donde G es un alquileo inferior o alquilenilo inferior (en adelante G es g1);

compuestos en donde G es -CH₂-, -CH₂-CH₂-, o -CH₂-CH₂-CH₂- (en adelante G es g2);

Compuestos en donde G es -CH=CH- o -CH=CH-CH₂- (en adelante G es g3);

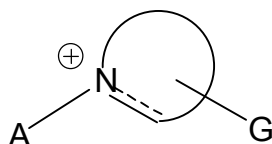
Compuestos en donde G es un enlace sencillo (en adelante G es g4)

15) Compuestos en donde G es -CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂-CH(ⁱPr)- o -CH₂-CH(Ph)- (en donde ⁱPr se refiere a grupo isopropilo, Ph se refiere a un grupo fenilo) (en adelante G es g5).

Más preferiblemente, G es g2 anterior.

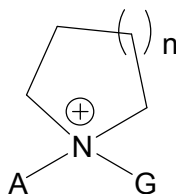
8) Compuestos en donde X es CH, C-Cl o X (en adelante X es x1).

9) Compuestos en donde la fórmula:



Fórmula 55

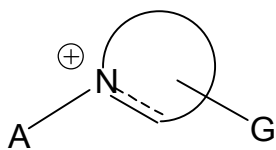
es la fórmula:



Fórmula 56

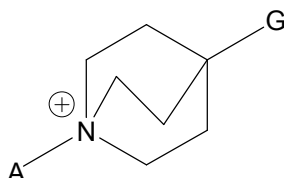
25) (en donde n es un número entero de 1 a 5, y A y G es como se define antes) (en adelante h1);

compuestos en donde la fórmula:



Fórmula 57

es la fórmula:



Fórmula 58

en donde A y G son como se definen antes (en adelante h2).

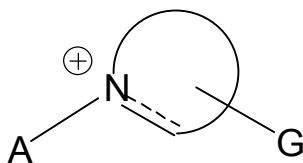
10) Compuestos en donde R^3 y R^4 son $-OH$, y R^5 y R^6 son hidrógeno, en adelante i1);

compuestos en donde R^3 y R^4 son $-OH$, y R^5 es hidrógeno y R^6 es halógeno (en adelante i2);

compuestos en donde R^3 y R^4 son $-OH$, y R^5 y R^6 son halógeno (en adelante i3);

10 Más preferiblemente, R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son i2 mencionados antes.

Compuestos particulares descritos aquí son aquellos en donde la combinación de T, A, B, D, E, F G, X y la fórmula:



Fórmula 59

y R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como siguen:

- 15 (s1, a1, b1, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d1, e1, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d1, e1, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d1, e1, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d1, e1, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d1, e1, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d1, e1, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d1, e1, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d1, e1, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d1, e1, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d1, e1, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d1, e1, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d1, e1, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d1, e1, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d1, e1, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d1, e1, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d1, e1, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d1, e1, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d1, e1, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d1, e1, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d1, e1, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d1, e1, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i3).

[illegible]

[illegible]

g4, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i3),

[illegible][illegible]

[illegible]

[illegible]

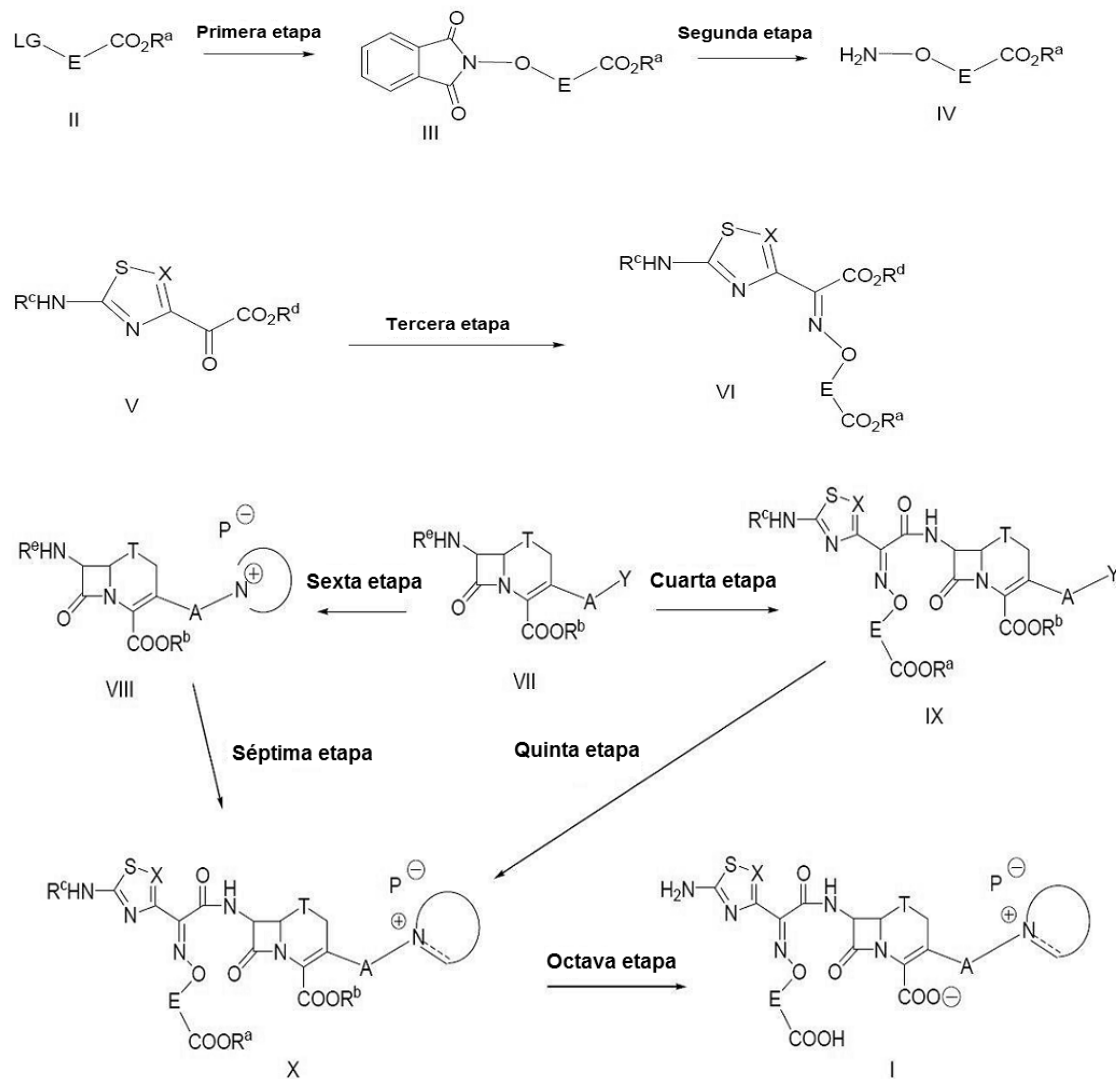
[illegible]

[illegible]

60 Entre las combinaciones anteriores, particularmente combinaciones preferibles son como siguen: (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i1).

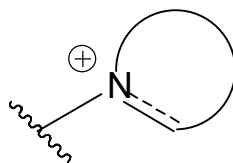
(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i3).

Los compuestos representados por la fórmula (I) se pueden fabricar, por ejemplo, por un método de síntesis general descrito abajo.



Fórmula 60

en donde E, F, X, A, T, R^a , R^b , R^c , P^- , y



Fórmula 61

se definen como se mencionó antes; LG e Y son grupos salientes (por ejemplo, hidroxilo, halógeno (Cl, Br, I), carbamiloilo, acilo, metanosulfonilo, toluenosulfonilo que se pueden sustituir, etc.); R^d es hidrógeno o un grupo

protector carboxi; Re es hidrógeno o un grupo protector amino).

1) Materias primas de la cadena lateral en la posición 7: Síntesis del compuesto (IV)

La primera etapa:

- 5 El compuesto (III) se obtiene por medio de una reacción con N-hidroxiftalamida en presencia del compuesto (II) (LG es hidroxilo) y reactivo Mitsunobu, o en presencia del compuesto (II) (LG es otro grupo saliente) y una base (tal como hidróxido de sodio, metóxido de sodio).

Una cantidad de N-hidroxiftalamida usada es generalmente 1-5 equivalentes molares, preferiblemente, 1-2 equivalentes molares, relativo al compuesto (II).

- 10 Ejemplos de solventes de reacción incluyen éteres (por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, dietil éter, terc-butil metil éter, diisopropil éter), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos (por ejemplo, n-hexano, benceno, tolueno), amidas (por ejemplo, formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), y lo similar, y solventes mezclados y lo similar.

Una temperatura de reacción está en un intervalo de, generalmente, aproximadamente -50°C-100°C, preferiblemente aproximadamente -40-50°C, y más preferiblemente aproximadamente -30-0°C.

- 15 La segunda etapa:

N-metilhidrazina o hidrazina se añade y reacciona al compuesto (III) para proveer el compuesto (IV).

Una cantidad de N-metilhidrazina o hidrazina usada está en un intervalo de aproximadamente 1-10 equivalentes molares, preferiblemente 1-5 equivalentes molares, más preferiblemente 1-2 equivalentes molares, relativo al compuesto (III).

- 20 Ejemplos de solventes de reacción incluyen éteres (por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, dietil éter, terc-butil metil éter, diisopropil éter), ésteres (por ejemplo, etil formiato, acetato de etilo, acetato de isopropilo), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos (por ejemplo, n-hexano, benceno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol), amidas (por ejemplo, formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona),
25 nitrilos (por ejemplo, MeCN, propionitrilo), sulfóxido de dimetilo, agua, y lo similar, y solventes mezclados y lo similar.

Una temperatura de reacción está en un intervalo de, generalmente, aproximadamente 0°C-100°C, preferiblemente aproximadamente 0-50°C, más preferiblemente aproximadamente 10-30°C.

La tercera etapa:

- 30 El compuesto (IV) se añade y reacciona con el compuesto (V), que es comercialmente disponible o se obtiene por un método conocido, para proveer el compuesto (VI). (Por ejemplo, se describe en Bioorganic & Medicinal Chemistry, Vol. 15, p. 6716-6732 (2007)).

N-metilhidrazina o hidrazina se añade y reacciona con el compuesto (III) para proveer el compuesto (IV).

- 35 Ejemplos de solventes de reacción incluyen éteres (por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, dietil éter, terc-butil metil éter, diisopropil éter), ésteres (por ejemplo, etil formiato, acetato de etilo, acetato de isopropilo), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos (por ejemplo, n-hexano, benceno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol), amidas (por ejemplo, formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), nitrilos (por ejemplo, MeCN, propionitrilo), sulfóxido de dimetilo, agua, y lo similar, y solventes mezclados y lo similar.

- 40 Una temperatura de reacción está en un intervalo de, generalmente, aproximadamente 0°C-100°C, preferiblemente aproximadamente 0-50°C, más preferiblemente aproximadamente 10-30°C.

2) amidación en la posición 7 y formación de cadena lateral en posición 3;

Síntesis del compuesto (X)

La cuarta etapa (reacción de amidación en la posición 7):

- 45 El compuesto (IX) se provee por la reacción del compuesto (VI) y el compuesto (VII), que son comercialmente disponibles o sintetizados de acuerdo a métodos descritos en la literatura (por ejemplo, Publicación japonesa abierta al público No. 60-231684, Publicación japonesa abierta al público No. 62-149682, etc.). En este caso, preferiblemente, R^a y R^b son grupos protectores carboxi, R^c es un grupo protector amino, y R^d y R^e son hidrógeno.

Una cantidad de compuesto (VI) usado está en un intervalo de, generalmente, aproximadamente 1-5 moles, preferiblemente 1-2 moles, relativo a 1 mol de compuesto (VII).

Ejemplos de solventes de reacción incluyen éteres (por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, dietil éter, terc-butil metil éter, diisopropil éter), ésteres (por ejemplo, etil formiato, acetato de etilo, acetato de isopropilo), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos (por ejemplo, n-hexano, benceno, tolueno), amidas (por ejemplo, formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), nitrilos (por ejemplo, MeCN, propionitrilo), sulfóxido de dimetilo, agua, y lo similar, y solventes mezclados y lo similar.

Una temperatura de reacción está en un intervalo de, generalmente, aproximadamente -40°C-80°C, preferiblemente aproximadamente -20-50°C, más preferiblemente aproximadamente -10-30°C.

Además, un compuesto del cual T es SO en el compuesto (IX) se puede proveer por oxidación de un compuesto del cual T es S en el compuesto (IX). Ejemplos de agentes de oxidación incluyen ácido m-cloroperbenzoico (m-CPBA), peróxido de hidrógeno, ácido peracético, y lo similar.

La reacción de amidación descrita antes se puede realizar después de que un resto carboxi se convierte a un derivado reactivo (por ejemplo, sal de base inorgánica, sal de base orgánica, haluro de ácido, azida de ácido, anhídrido de ácido, anhídrido de ácido mezclado, amida activa, éster activo, tioéster activo). Ejemplos de dichas bases inorgánicas incluyen metales alcalinos (por ejemplo, Na, K, etc.), metales alcalinotérreos (por ejemplo, Ca, Mg) y similares. Ejemplos de bases orgánicas son trimetilamina, trietilamina, terc-butildimetilamina, dibencilmetilamina, bencildimetilamina, N-metilmorfolina, diisopropiletilamina y similares. Ejemplos de haluros ácidos incluyen cloruros de ácido, bromuros de ácido y lo similar. Ejemplos de anhídridos de ácido mezclados incluyen anhídridos de ácido mezclados de carbonato de mono-alquilo, anhídridos de ácido mezclados del ácido carboxílico alifático, anhídridos de ácido mezclados del ácido carboxílico aromático, anhídridos de ácido mezclados de ácido sulfónico orgánico y lo similar. Ejemplos de amidas activas incluyen amidas con compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno, y similares. Ejemplos de ésteres activos son ésteres fosfóricos orgánicos (por ejemplo, ésteres dietoxifosfóricos, ésteres difenoxifosfóricos y lo similar), ésteres de p-nitrofenilo, ésteres 2,4-dinitrofenilo, ésteres cianometilo y lo similar. Ejemplos de tioésteres activos incluyen ésteres con compuesto tiol aromático heterocíclico (por ejemplo, ésteres 2-piridiltiol) y lo similar. Además, en la reacción antes descrita, un agente de condensación adecuado se puede usar como se desee. Por ejemplo, sal de ácido clorhídrico de 1-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (WSCD·HCl), N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-carbonildiimidazol, N,N'-tiocarbonildiimidazol, N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina, oxicluro de fósforo, alcxiacetileno, yoduro de 2-clorometilpiridinio, yoduro de 2-fluorometilpiridinio, anhídrido trifluoroacético y lo similar se pueden utilizar como un agente de condensación.

La quinta etapa (reacción de formación de cadena lateral en la posición 3):

Compuesto (X) se proporciona por la reacción de compuestos (IX) y una amina terciaria correspondiente (es decir, heterociclo saturado o insaturado y monocíclico o heterociclo de anillos condensados que tiene al menos uno o más átomos de N que pueden sustituirse). En este caso, preferentemente, R^a y R^b son grupos de protección de carboxilo, y R^c es un grupo de protección amino.

Una cantidad de una amina terciaria correspondiente utilizada está en un intervalo de, generalmente, 1-5 moles, preferentemente 1-2 moles, relativo a 1 mol de compuesto (IX).

Ejemplos de solventes de reacción incluyen éteres (por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, dietil éter, terc-butil metil éter, diisopropil éter), ésteres (por ejemplo, formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos (por ejemplo, n-hexano, benceno, tolueno), amidas (por ejemplo, formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), cetonas (por ejemplo, acetona, metiletil cetona), nitrilos (por ejemplo, MeCN, propionitrilo), o sulfóxido de dimetilo, agua y similares y solventes mezclados y lo similar.

Una temperatura de reacción está en un intervalo de, generalmente, -20-60°C, preferentemente -10-40°C, más preferentemente 0-20°C.

Además, un compuesto del cual T es SO en compuestos (X) se puede proveer reduciendo el compuesto del cual T es SO en compuestos (X). Agentes reductores ejemplares incluyen yoduro de potasio - cloruro de acetilo y similares.

3) formación de cadena lateral posición 3 y amidación posición 7;

Síntesis de compuestos (X)

La sexta etapa (reacción de formación de cadena lateral de posición 3):

Compuesto (VIII) se proporciona por medio de la reacción del compuesto (VII) con una amina terciaria correspondiente (es decir, heterociclo saturado o insaturado y monocíclico o heterociclo de anillo condensado que tiene al menos uno o más átomos de N que puede sustituirse). En este caso, preferentemente, R^b es un grupo de protección carboxilo y R^e es un grupo de protección amino.

Una cantidad de una amina terciaria correspondiente utilizada está en un intervalo de, generalmente, 1-5 moles, preferentemente de 1-2 moles, relativo a 1 mol de compuesto (VIII).

Ejemplos de solventes de reacción incluyen éteres (por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, dietil éter, terc-butil metil éter, diisopropil éter), ésteres (por ejemplo, formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos (por ejemplo, n-hexano, benceno, tolueno), amidas (por ejemplo, formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), cetonas (por ejemplo, acetona, metiletil cetona), nitrilos (por ejemplo, MeCN, propionitrilo), sulfóxido de dimetilo, agua y similares y solventes mezclados y lo similar.

Una temperatura de reacción está en un intervalo de, generalmente, -20-60°C, preferentemente -10-40°C, más preferentemente 0-20°C.

La séptima etapa (reacción de amidación posición 7):

Compuesto (X) se proporciona por medio de la reacción del compuesto (VIII) y compuesto (VI). En este caso, preferentemente, R^a y R^b son grupos de protección carboxi, R^c es un grupo de protección amino, R^d y R^e son hidrógeno.

Una cantidad de compuesto (VI) utilizada está en un intervalo de, generalmente, aproximadamente 1-5 moles, preferentemente de 1-2 moles, relativo a 1 mol de compuesto (VIII).

Ejemplos de solventes de reacción incluyen éteres (por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, dietil éter, terc-butil metil éter, diisopropil éter), ésteres (por ejemplo, formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos (por ejemplo, n-hexano, benceno, tolueno), amidas (por ejemplo, formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), cetonas (por ejemplo, acetona, metiletil cetona), nitrilos (por ejemplo, MeCN, propionitrilo), sulfóxido de dimetilo, y similares y solventes mezclados y lo similar.

Una temperatura de reacción está en un intervalo de, generalmente, -40-80°C, preferentemente aproximadamente -20-50°C, más preferentemente aproximadamente -10-30°C.

La reacción de amidación descrita antes se puede realizar después de que un resto carboxi se convierte a un derivado reactivo (por ejemplo, sal de base inorgánica, sal de base orgánica, haluro de ácido, azida de ácido, anhídrido de ácido, anhídrido de ácido mezclado, amida activa, éster activo, tioéster activo). Ejemplos de dichas bases inorgánicas incluyen metales alcalinos (por ejemplo, Na, K, y lo similar), metales alcalinotérreos (por ejemplo, Ca, Mg). Ejemplos de bases orgánicas incluyen trimetilamina, trietilamina, terc-butildimetilamina, dibencilmetilamina, bencildimetilamina, N-metilmorfolina, diisopropiletilamina y similares. Ejemplos de haluros ácidos incluyen cloruros de ácido, bromuros de ácido y lo similar. Ejemplos de anhídridos de ácido mezclados incluyen anhídridos de ácido mezclados de carbonato de mono-alquilo, anhídridos de ácido mezclados del ácido carboxílico alifático, anhídridos de ácido mezclados del ácido carboxílico aromático, anhídridos de ácido mezclados de ácido sulfónico orgánico y lo similar. Ejemplos de amidas activas incluyen amidas con compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno, y similares. Ejemplos de ésteres activos incluyen ésteres fosfóricos orgánicos (por ejemplo, ésteres dietoxifosfóricos, ésteres difenoxifosfóricos y lo similar), éster de p-nitrofenilo, éster 2,4-dinitrofenilo, éster cianometilo y lo similar. Ejemplos de tioésteres activos incluyen ésteres con compuesto tiol aromático heterocíclico (por ejemplo, ésteres 2-piridiltiol) y lo similar. Además, en la reacción antes descrita, un agente de condensación adecuado se puede usar como se desee. Por ejemplo, sal de ácido clorhídrico de 1-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (WSCD·HCl), N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-carbonildiimidazol, N,N'-tiocarbonildiimidazol, N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina, oxidocloruro de fósforo, alcóxiacetileno, yoduro de 2-clorometilpiridinio, yoduro de 2-fluorometilpiridinio, anhídrido trifluoroacético y lo similar se pueden utilizar como un agente de condensación.

Además, un compuesto del cual T es SO en compuestos (X) se obtiene reduciendo el compuesto del cual T es SO en compuestos (X). Agentes reductores ejemplares incluyen yoduro de potasio - cloruro de acetilo y similares.

4) Reacción de desprotección

La octava etapa:

Compuesto (I) se provee al someter el compuesto (X) a una reacción de desprotección con un método bien conocido por aquellos con experiencia en la técnica.

Ejemplos de solventes de reacción incluyen éteres (por ejemplo, anisol, dioxano, tetrahidrofurano, dietil éter, terc-butil metil éter, diisopropil éter), ésteres (por ejemplo, formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de n-butilo), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos (por ejemplo, n-hexano, benceno, tolueno), amidas (por ejemplo, formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), cetonas (por ejemplo, acetona, metiletil cetona), nitrilos (por ejemplo, MeCN, propionitrilo), nitoros (por ejemplo, nitrometano, nitroetano, nitrobenzono), sulfóxido de dimetilo, agua, y similares. Estos solventes se pueden usar de manera individual o en combinación usando dos o más de dichos solventes.

Una temperatura de reacción está en un intervalo de, generalmente, aproximadamente -30-100°C, preferentemente aproximadamente 0-50°C, más preferentemente aproximadamente 0-10°C.

Como un catalizador, se pueden utilizar el ácido de Lewis (por ejemplo, AlCl_3 , SnCl_4 , TiCl_4), ácido protónico (por ejemplo, HCl , HBr , H_2SO_4 , HCOOH) y lo similar.

- 5 El compuesto obtenido (I) es químicamente modificado adicionalmente, y de esta manera un éster, o un compuesto del cual un amino en el anillo tiazol en la posición 7 del mismo se protege, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo se puede sintetizar.

10 Los compuestos de la presente invención tienen un espectro de actividad antimicrobiana amplia, y se pueden utilizar para la prevención o tratamiento contra una variedad de enfermedades causadas por bacterias causantes en una variedad de mamíferos, incluidos los seres humanos, por ejemplo, enfermedades infecciosas de las vías respiratorias, enfermedades infecciosas del sistema urinario, enfermedades infecciosas del sistema respiratorio, sepsis, nefritis, colecistitis, enfermedades infecciosas de la cavidad bucal, endocarditis, neumonía, mielitis de membrana de médula ósea, otitis media, enteritis, empiema, enfermedades infecciosas de heridas, infección oportunista y similares.

15 Los compuestos de la presente invención son eficaces en particular contra bacterias Gram negativo, preferentemente, bacterias Gram negativo de enterobacterias (*E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Morganella*, *Providentia*, *Proteus* y lo similar), y bacterias Gram negativo colonizadas en sistema respiratorio (*Haemophilus*, *Moraxella* y similares), y bacterias Gram negativo de no fermentación de glucosa (*Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas* distintos de *P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas*, *Burkholderia*, *Acinetobacter* y similares). Las clases A, B, C y B beta-lactamasas producidas por estas bacterias Gram negativo son extremadamente estables
20 contra metalo-beta-lactamasas pertenecientes a la clase B incluyendo en particular tipo IMP, tipo VIM, tipo L-1 y similares, como tales, son eficaces contra una variedad de bacterias Gram negativo resistente al fármaco beta-lactama incluyendo Cefem y Carbapenem. Además, los compuestos de la presente invención tienen actividad antimicrobiana contra bacterias Gram positivo incluyendo estafilococo aureus resistente a meticilina (MRSA),
25 estafilococo pneumoniae resistente a penicilina y similares. Todavía más preferibles son compuestos que tienen características tales como concentración de sangre en donde tal es altamente biodisponible, larga duración de efectos, y/o migración de tejido significativa. Compuestos más preferibles son seguros en términos de efectos secundarios. Compuestos más preferibles tienen solubilidad en agua alta y es preferible así como un fármaco de inyección, en particular.

30 Compuestos (I) pueden administrarse por vía parenteral u oral como un agente de inyección, cápsulas, tabletas y gránulos y preferiblemente, administrados como un agente de inyección. Cantidades a administrarse pueden ser por lo general, por 1 kg de peso corporal de un paciente o animal, aproximadamente 0.1-100 mg/día, preferentemente, aproximadamente 0.5-50 mg/día, si se desea, dividido en 2-4 veces al día. Portadores cuando se utilizan como un agente de inyección son por ejemplo, agua destilada, solución salina y lo similar, y además base y lo similar se
35 pueden utilizar para ajuste del pH. Cuando se utiliza como cápsulas, gránulos, tabletas, portadores pueden ser excipientes conocidos (por ejemplo, almidón, lactosa, sacarosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio y similares), aglutinantes (por ejemplo, almidón, goma de acacia, carboximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, celulosa cristalina y similares), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco y similares) y lo similar.

40 En lo sucesivo, la presente invención se describe con más detalle con ejemplos de trabajo y ejemplos experimentales. Sin embargo, la presente invención no se limita a ellos.

En los ejemplos, el significado de cada abreviatura es como se describe a continuación.

AcOEt: acetato de etilo

THF: tetrahidrofurano

DMF: N,N-dimetilformamida

45 PMB-Cl: cloruro de para-metoxibencilo

i-Pr₂O: diisopropil éter

MeOH: alcohol metílico

NaOH: hidróxido de sodio

Et₃N: trietilamina

50 MsCl: cloruro de metanosulfonilo

MgSO₄: sulfato de magnesio

AcCl: cloruro de acetilo

AlCl₃: cloruro de aluminio

ODS: octadodecilsililo

MeCN: acetonitrilo

5 DMA: dimetilacetamida

AcOi-Pr: acetato de isopropilo

NaHSO₃: sulfito de hidrógeno de sodio

NaHSO₄: sulfato de hidrógeno de sodio

TFA: ácido trifluoroacético

10 WSCD·HCl: sal de ácido clorhídrico de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida

Me: metilo

Et: etilo

Pr: propilo

Ph: fenilo

15 PMB: para-metoxibencilo

t-Bu: terc-butilo

i-Pr: isopropilo

BOC: terc-butoxicarbonilo

BH: benzhidrido

20 Ms: metanosulfonilo

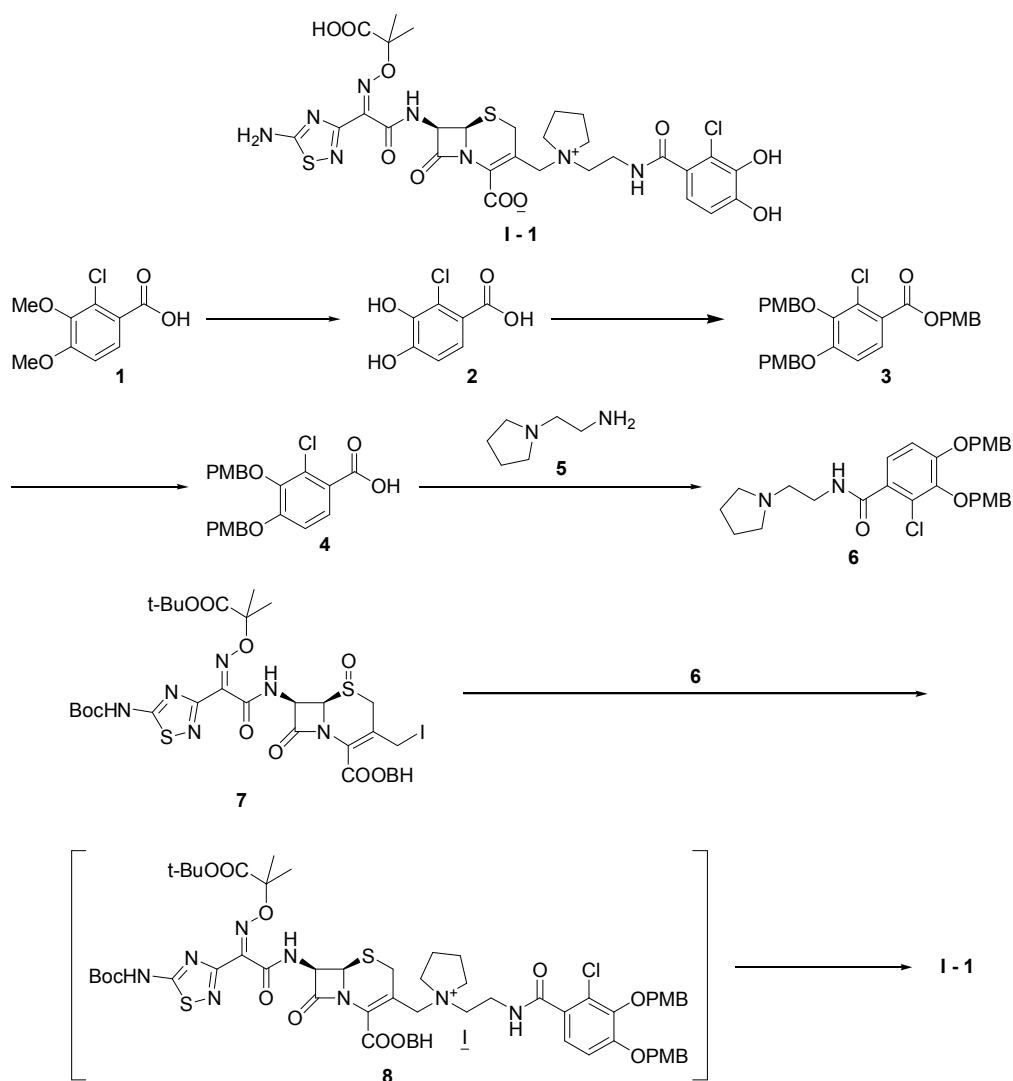
Trt: tritilo

TBS: terc-butildimetilsililo

Bn: bencilo

EJEMPLO 1

25 **Síntesis del compuesto (I-1)**



Fórmula 62

Etapa (1) compuesto 1 → compuesto 2

- Una suspensión de compuesto 1 (10.83 g, 50 mmol) en diclorometano (100 ml) se enfría a 0°C y, a continuación, BBr₃ (18.91 ml, 200 mmol) se añade en gotas a esto durante 15 minutos. Esto se agita a 0°C durante 15 minutos y luego a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vierte en ácido clorhídrico 2M con hielo, seguido por adición de AcOEt y THF a esto, y luego se evapora diclorometano bajo presión reducida, posteriormente se separa la solución. La capa orgánica se lava con agua dos veces, se lava con salmuera saturada y luego se seca sobre MgSO₄. MgSO₄ se elimina por filtración, y, a continuación, se concentra y seca en vacío para dar el compuesto 2 como un polvo de color naranja pálido (5.46 g, 58% de rendimiento).

Compuesto 2:

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ(delta): 6.78 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.28 (1H, br), 10.38 (1H, br), 12.56 (1H, br).

Etapa (2) compuesto 2 → compuesto 3

- A una solución de compuesto 2 (5.43 g, 28.8 mmol) en DMF (58 mL) se agrega K₂CO₃ (13.93 g, 101 mmol), PMB-Cl (15.69 ml, 115 mmol) y yoduro de sodio (4.32 g, 28.8 mmol) a su vez, seguido por agitación a 70°C durante 3 horas. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente y luego se vierte en agua y AcOEt. En este momento, ya que precipita el sólido, i-Pr₂O se agrega a esto, y así completamente se precipita el sólido. El sólido se filtra, se lava con agua, se lava con i-Pr₂O y luego se seca al aire para producir el compuesto 3 como un sólido naranja pálido (13.5 g, 86% de rendimiento).

Compuesto 3:

¹H-RMN (CDCl₃) δ(delta): 3.80 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.93 (2H, s), 5.08 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.81-6.92 (7H, m), 7.32-7.40 (6H, m), 7.63 (1H, d, J = 9.0 Hz).

Etapla (3) compuesto 3 → compuesto 4

- 5 A una solución de compuesto 3 (13.53 g, 24.64 mmol) en MeOH (100 ml) y THF (100 ml) se agrega solución de NaOH 2M acuosa (37.0 ml, 73.9 mmol), seguido por agitación a 70°C durante 80 minutos. Después de la solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, THF y MeOH se evapora bajo presión reducida y, a continuación, se añaden a esto AcOEt, ácido clorhídrico 2M y agua. Como resultado, se precipita el sólido. El sólido se filtra y después se seca al aire para dar el compuesto 4 como un sólido blanco (8.58 g, 81% de rendimiento).

Compuesto 4:

- 10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ(delta): 3.75 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.88 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.99 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.23 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.8 Hz).

Etapla (4) compuesto 4 → compuesto 6

- 15 A una solución del compuesto 4 (0.858 g, 2 mmol) en DMA (10 ml) se añade Et₃N (0.36 ml, 2.6 mmol), seguido por enfriamiento a -15°C, y luego se agrega MsCl (0.187 ml, 2.4 mmol), posteriormente se agita adicionalmente a -15°C durante 1 hora. Compuesto 5 (0.507 ml, 4 mmol) se añade a esto, seguido por agitación durante 1 hora a -15°C. A la solución de reacción se agrega solución de carbonato hidrógeno de sodio acuoso 5% y AcOEt, y luego se separa la solución. Después de la extracción de una sola vez desde la capa acuosa con AcOEt, la capa orgánica se lava con agua y luego se lava con salmuera saturada. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, posteriormente MgSO₄ se elimina por filtración y, a continuación, se concentra. Al residuo se añade AcOi-Pr, y luego el precipitado sólido se filtra, se seca en vacío para producir el compuesto 6 como un sólido blanco (0.708 g, 67% de rendimiento).

Compuesto 6:

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ(delta): 1.65-1.68 (4H, m), 2.44-2.56 (4H, m), 3.26-3.34 (4H, m), 3.74 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.87 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.97 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.22 (1H, t, J = 5.7 Hz).

- 25 Etapla (5) compuesto 7 → compuesto (I-1)

- Al compuesto 7 (0.935 g, 1 mmol) y compuesto 6 (0.525 g, 1 mmol), DMF (3 ml) se añade para disolverlos, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. DMF (3 ml) se añade a esto adicionalmente, seguido de enfriamiento a -40°C, y a continuación yoduro de potasio (1.16 g, 7 mmol) y AcCl (0.285 ml, 4 mmol) se añaden a esto, seguido por agitación a 0°C durante 2 horas. La solución de reacción se vierte en agua helada y AcOEt, y luego se separa la solución. Después de una extracción de una sola vez desde la capa acuosa con AcOEt, la capa orgánica se lava con agua y luego se lava con salmuera saturada. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, posteriormente MgSO₄ se elimina por filtración y, a continuación se concentra y posteriormente se seca en vacío para producir el compuesto 8 como aceite pardo. Este se utiliza para la siguiente reacción sin purificación.

- 35 La cantidad total del compuesto 8 obtenido se disuelve en diclorometano (15 ml), seguido de enfriamiento a -40°C, y a continuación anisol (1.09 ml, 10.00 mmol) y solución de nitrometano-AlCl₃ 2M (5.00 ml, 10 mmol) se añaden a esto a su vez, agitando posteriormente a 0°C durante 90 minutos. A la solución de reacción se añade ácido clorhídrico 2 M, MeCN, i-Pr₂O y hexano que se había enfriado a 0°C, posteriormente se agita durante un tiempo. Como resultado, aparecen insolubles. Se separan el sobrenadante y los insolubles, después la solución del sobrenadante se separa, la capa acuosa se combina con los insolubles. Ácido clorhídrico 2M y MeCN se añaden a esto, y así se disuelven los insolubles. Resina HP se agrega a esto, y a continuación MeCN se evapora bajo presión reducida. La solución resultante mezclada se purifica por cromatografía de HP y ODS. La solución resultante del compuesto del título se concentra en vacío y luego se liofiliza para producir el compuesto (I-1) como un polvo blanco (246 mg, 33% de rendimiento).

Compuesto (I-1):

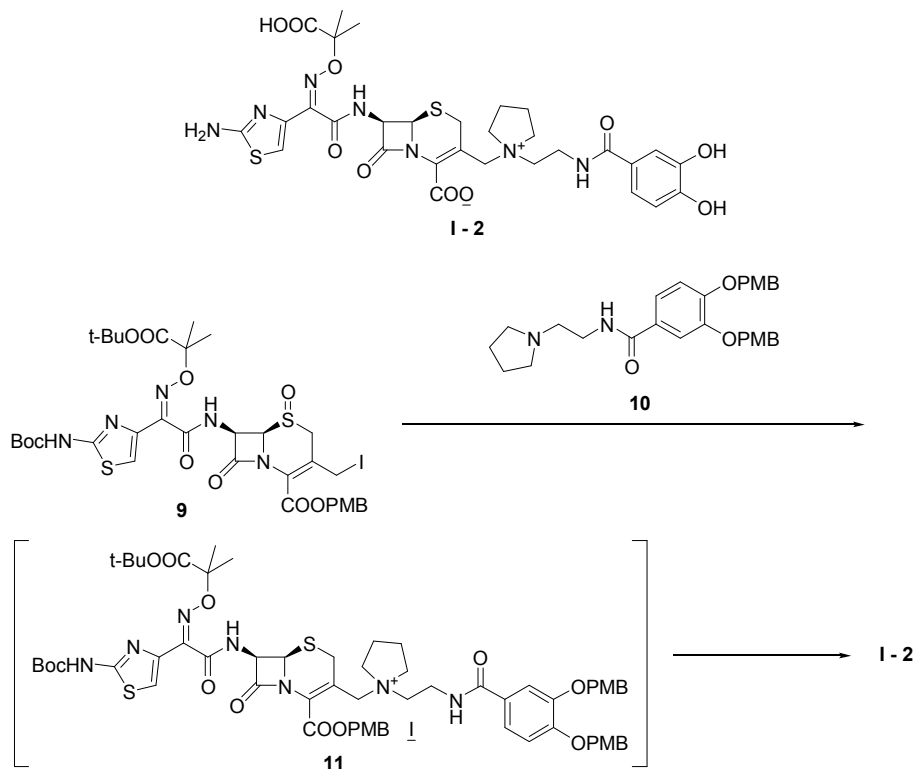
- 45 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ(delta): 1.47 (6H, s), 1.99-2.09 (4H, m), 3.37-3.51 (8H, m), 3.76-3.80 (2H, m), 3.91 (1H, d, J = 14.1 Hz), 5.08 (1H, d, J = 13.2 Hz), 5.15 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.72 (1H, dd, J = 5.1, 8.3 Hz), 6.78 (2H, s), 8.21 (2H, m), 8.43 (1H, br), 9.51 (1H, d, J = 8.1 Hz).

Análisis elemental para C₂₉H₃₃ClN₈O₁₀S₂•3.6H₂O

Calculado: C, 42.58; H, 4.95; Cl, 4.33; N, 13.70; S, 7.84 (%)

- 50 Encontrado: C, 42.55; H, 4.80; Cl, 4.16; N, 13.72; S, 7.62 (%)

EJEMPLO 2

Síntesis del compuesto (I-2)

Fórmula 63

Etapas (1) compuesto 9 → compuesto (I-2)

- 5 Al compuesto 9 (3.55 g, 4 mmol) y compuesto 10 (1.96 g, 4 mmol) se añade DMF (10 ml) para disolverlos, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3.5 horas. DMF (20 ml) se añade a esto adicionalmente, seguido de enfriamiento a -40°C , y a continuación, yoduro de potasio (4.65 g, 28 mmol) y AcCl (1.14 ml, 16 mmol) se añaden a esto, posteriormente se agita a 0°C durante 1 hora. La solución de reacción se vierte en agua helada y AcOEt, y luego se separa la solución. Después de la extracción de una sola vez desde la capa acuosa con AcOEt, la capa orgánica se lava con agua y luego se lava con salmuera saturada. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , seguido por MgSO_4 se elimina por filtración, y a continuación se concentra y posteriormente se seca en vacío y produce el compuesto 13 como un aceite de color pardo rojizo. Este se utiliza para la siguiente reacción sin purificación.
- 10

- La cantidad total del compuesto 11 obtenido se disuelve en diclorometano (60 ml), seguido de enfriamiento a -40°C , y a continuación anisol (4.37 ml, 40 mmol) y solución de nitrometano- AlCl_3 2M (20.00 ml, 40 mmol) se añaden a esto a su vez, agitando posteriormente a 0°C durante 40 minutos. Mientras se mantiene la temperatura de reacción a 0°C , $i\text{-Pr}_2\text{O}$ se añade a la solución de reacción, y posteriormente ácido clorhídrico 2M se añade en porciones pequeñas a esto, posteriormente se agita. Como resultado, aparecen insolubles, y después los insolubles resultantes se recogen y aglomeran. Después el sobrenadante se elimina, $i\text{-Pr}_2\text{O}$ se añade a la masa de los insolubles, seguido por lavado de los insolubles, y después el sobrenadante se desecha. Esta operación se repite varias veces. Agua helada y MeCN se añaden a los insolubles para disolverlos, y entonces la resina HP se añade a esto, y a continuación MeCN se evapora bajo presión reducida. La solución resultante mezclada se purifica por cromatografía de HP y ODS. La solución resultante del compuesto del título se concentra en vacío y luego se liofiliza para producir el compuesto (I-2) como un polvo amarillo pálido (0.65 g, 23% de rendimiento).
- 15
- 20

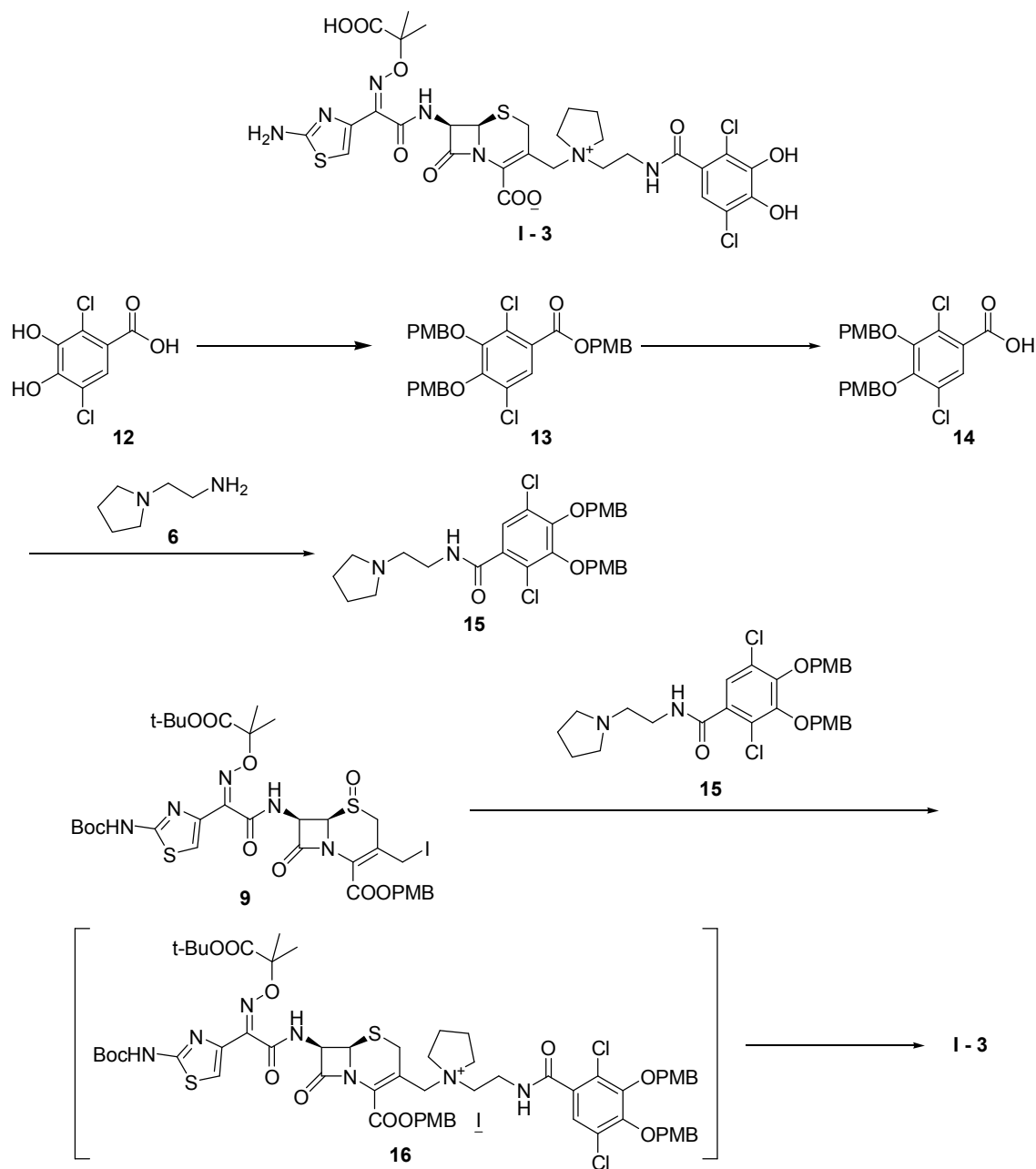
Compuesto (I-2):

- 25 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ (delta): 1.45 (3H, s), 1.46 (3H, s), 1.98-2.08 (4H, m), 3.36-3.48 (8H, m), 3.77-3.84 (2H, m), 3.94 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.03 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.18 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.76 (1H, dd, $J = 5.1, 8.1$ Hz), 6.72 (1H, s), 6.77 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.53 (2H, m), 9.23 (1H, s), 9.43 (1H, d, $J = 8.1$), 9.61 (1H, s).

Análisis elemental para $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 4.9\text{H}_2\text{O}$

Calculado: C, 44.70; H, 5.60; N, 12.16; S, 7.96 (%)

- 30 Encontrado: C, 44.69; H, 5.10; N, 12.28; S, 7.47 (%)

EJEMPLO 3**Síntesis del compuesto (I-3)**

Fórmula 64

5 Etapa (1) compuesto 12 → compuesto 13

A una solución de compuesto 12 (2.23 g, 10 mmol) en DMF (22 ml) se agrega K_2CO_3 (4.84 g, 35 mmol), PMBCl (5.45 ml, 40 mmol), y yoduro de potasio (1.5 g, 10 mmol) a su vez, seguido por agitación a 70°C durante 1 hora. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente y luego se vierte en agua helada y AcOEt, seguido por la separación de la solución. Después de la extracción de una sola vez desde la capa acuosa con AcOEt, la capa orgánica se lava con agua y luego se lava con salmuera saturada. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$, posteriormente $MgSO_4$ se elimina por filtración y, a continuación se concentra. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna instantánea para producir el compuesto 13 como un líquido amarillo pálido (5.37 g, 92% de rendimiento).

Compuesto 13:

¹H-RMN (CDCl₃) δ(delta): 3.816 (3H, s), 3.823 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.97 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.86-6.93 (6H, m), 7.33-7.41 (6H, m), 7.65 (1H, s).

Etapla (2) compuesto 13 → compuesto 14

- 5 A una solución de compuesto 13 (5.37g, 9.2 mmol) en MeOH (54 ml) y THF (54 ml) se agrega solución acuosa NaOH 2M (13.8 ml, 27.6 mmol), seguido por agitación a 70°C durante 1 hora. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, seguido por evaporación de THF y MeOH bajo presión reducida, y a continuación AcOEt, ácido clorhídrico 2M y el agua se añade a esto, posteriormente se separa la solución. Después de la extracción de una sola vez desde la capa acuosa con AcOEt, la capa orgánica se lava con agua y luego se lava con salmuera saturada. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, posteriormente MgSO₄ se elimina por filtración y, a continuación se concentra. i-Pr₂O se añade a los residuos, y luego el sólido precipitado se filtra, se seca en vacío para producir el compuesto 14 como un sólido blanco (2.19 g, rendimiento del 52%).

Compuesto 14:

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ(delta): 3.76 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.98 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.91-6.97 (4H, m), 7.33-7.39 (4H, m), 7.65 (1H, s).

- 15 Etapla (3) compuesto 14 → compuesto 15

- 20 A una solución de compuesto 14 (1.390 g, 3 mmol) en DMA (14 ml) se añade Et₃N (0.582 ml, 4.2 mmol), seguido de enfriamiento a -15°C, y luego se agrega MsCl (0.304 ml, 3.9 mmol), posteriormente agitando a -15°C durante 70 minutos. Compuesto 5 (0.760 ml, 6 mmol) se añade a esto, seguido por agitación adicional a -15°C durante 1 hora. A la solución de reacción se agrega agua y AcOEt, seguido por separación de la solución. Después de la extracción de una sola vez desde la capa acuosa con AcOEt, la capa orgánica se lava con agua y luego se lava con salmuera saturada. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, posteriormente MgSO₄ se elimina por filtración, y entonces se concentra el filtrado. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna instantáneo para producir el compuesto 15 como un polvo blanco (1.01 g, 60% de rendimiento).

- 25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ(delta): 1.81 (4H, br), 2.61 (4H, br), 2.75 (2H, m), 3.56-3.58 (2H, m), 3.823 (3H, s), 3.828 (3H, s), 4.98 (2H, s), 5.01 (2H, s), 6.87-6.92 (4H, m), 7.36-7.40 (4H, m), 7.47 (1H, s).

Etapla (4) compuesto 9 → compuesto (I-3)

- 30 Una solución de compuesto 15 (0.89 g, 1.59 mmol) en DMF (5 ml) se desgasifica y, a continuación el compuesto 9 (f = 0.92) (1.54 g, 1.59 mmol) se añade a esto, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. DMF (10 ml) se añade a esto adicionalmente, seguido de enfriamiento a -40°C, y a continuación yoduro de potasio (1.85 g, 11.1 mmol) y AcCl (0.454 ml, 6.36 mmol) se añade a esto, agitando posteriormente a 0°C durante 2 horas. La solución de reacción se vierte en agua helada y AcOEt, y a continuación NaHSO₃ se agrega a esto, seguido por la separación de la solución. Después de la extracción una sola vez de la capa acuosa con AcOEt, la capa orgánica se lava con agua y luego se lava con salmuera saturada. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, posteriormente MgSO₄ se elimina por filtración y, a continuación el filtrado se concentra y posteriormente se seca en vacío para dar el compuesto 16 como un polvo de color naranja. Esto se utilizó para la siguiente reacción sin purificación.

- 40 La cantidad total del compuesto 16 obtenido se disuelve en diclorometano (20 ml), seguido de enfriamiento a -40°C, y a continuación anisol (1.74 ml, 15.9 mmol) y solución de nitrometano-AlCl₃ 2M (7.96 ml, 15.9 mmol) se añaden a esto a su vez, agitando posteriormente a 0°C durante 90 minutos. Mientras se mantiene la temperatura de reacción a 0°C, i-Pr₂O se añade a la solución de reacción, y posteriormente ácido clorhídrico 2M se añade en porciones pequeñas, posteriormente se agita. Como resultado, aparecen insolubles, y después los insolubles resultantes se recogen y aglomeran. Después el sobrenadante se elimina, i-Pr₂O se añade a la masa de los insolubles, seguido por lavado de los insolubles, y después el sobrenadante se desecha. Esta operación se repite varias veces. Agua helada y MeCN se añaden a los insolubles, seguido de su disolución, y luego la resina HP se añade, a continuación MeCN se evapora bajo presión reducida. La solución resultante mezclada se purifica por cromatografía de HP y ODS. La solución obtenida del compuesto del título se concentra en vacío y luego se liofiliza para producir el compuesto (I-3) como un polvo blanco (498 mg, 40% de rendimiento).

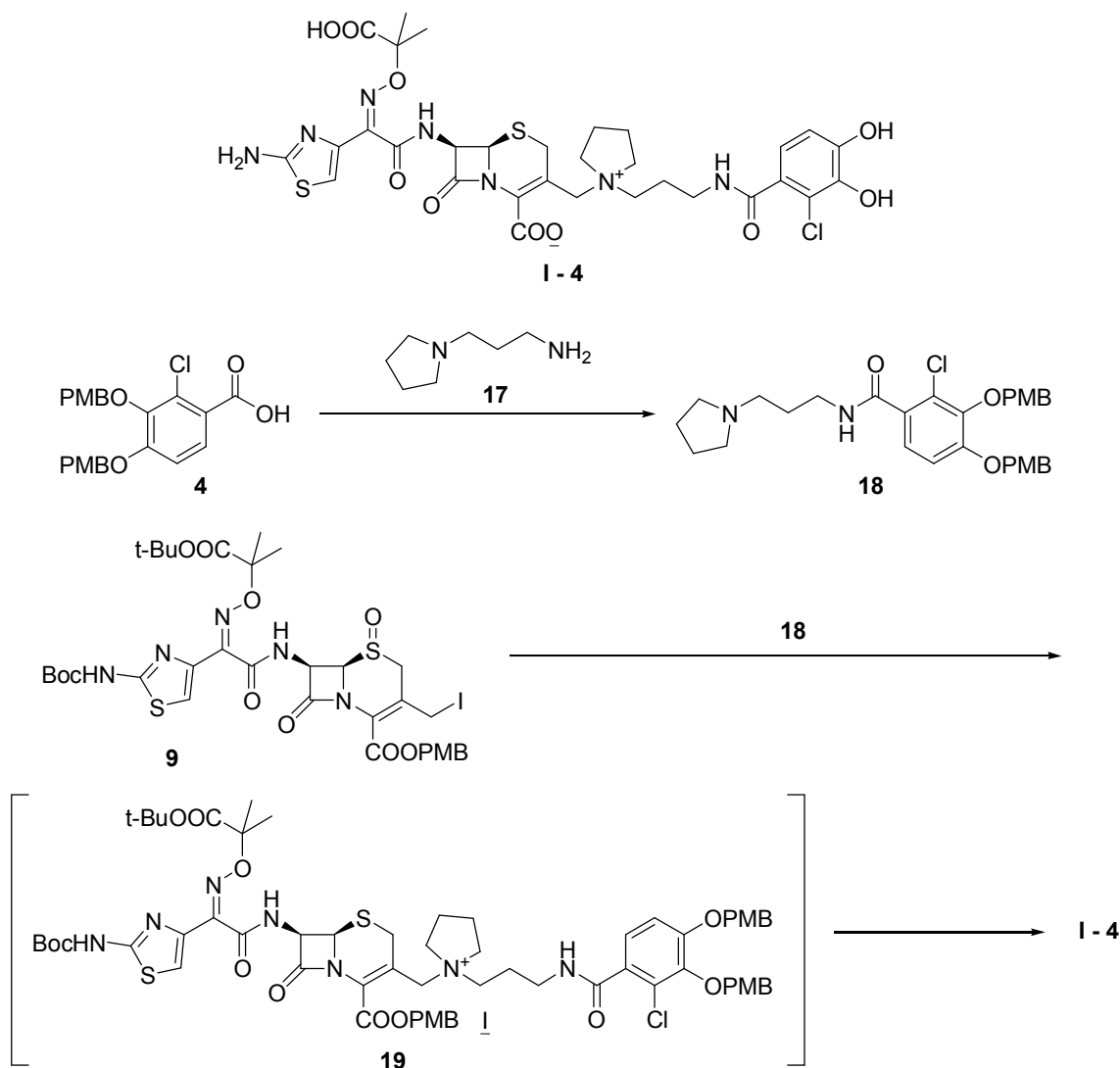
Compuesto (I-3):

- 50 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ(delta): 1.44 (3H, s), 1.45 (3H, s), 2.04-2.09 (4H, m), 3.28-3.54 (8H, m), 3.75-3.86 (2H, m), 3.92 (1H, d, J = 13.5 Hz), 5.05 (1H, d, J = 13.5 Hz), 5.17 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.73 (1H, dd, J = 4.8, 8.1 Hz), 6.72 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.29 (2H, br), 8.58 (1H, m), 9.43 (1H, d, J = 8.1 Hz).

Análisis elemental para C₃₀H₃₃Cl₂N₇O₁₀S₂•3.5H₂O

Calculado: C, 42.41; H, 4.74; Cl, 8.34; N, 11.54; S, 7.55 (%)

Encontrado: C, 42.54; H, 4.80; Cl, 7.78; N, 11.58; S, 7.45 (%)

EJEMPLO 4**Síntesis del compuesto (I-4)**

Fórmula 65

5 Etapa (1) compuesto 4 → compuesto 18

A una solución del compuesto 4 (3.43 g, 8 mmol) en DMA (35 ml) se añade Et₃N (1.55 ml, 11.2 mmol), seguido por enfriamiento a -15°C, y luego se agrega MsCl (0.810 ml, 10.4 mmol), posteriormente se agita a -15°C durante 1 hora. Compuesto 17 (2.02 ml, 16 mmol) se añade a esto, seguido por agitación adicional durante 1 hora a -15°C. Se añaden agua y AcOEt a la solución de reacción, y después se separa. Después de la extracción una sola vez de la capa acuosa con AcOEt, la capa orgánica se lava con agua y luego se lava con salmuera saturada. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, posteriormente MgSO₄ se elimina por filtración y, a continuación se concentra el filtrado. Al residuo se añade AcOi-Pr, y luego el precipitado sólido se filtra, se seca en vacío para producir el compuesto 18 como un sólido blanco (2.98 g, 69% de rendimiento).

Compuesto 18:

¹H-RMN (CDCl₃) δ(delta): 1.67 (4H, br), 1.77-1.81 (2H, m), 2.48 (4H, br), 2.62 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.55 (2H, q, J = 6.0 Hz), 3.80 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.94 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.84 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.90-6.93 (3H, m), 7.34-7.37 (5H, m), 7.76 (1H, m).

Etapa (2) compuesto 9 → compuesto (I-4)

Una solución de compuesto 18 (1.62 g, 3 mmol) en DMF (8 ml) se desgasifica y, a continuación el compuesto 9 (f = 0.92) (2.89 g, 3 mmol) se añade a esto, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4.5 horas. DMF (16

5 ml) se añade a esto adicionalmente, seguido de enfriamiento a -40°C , y a continuación yoduro de potasio (3.49 g, 21 mmol) y AcCl (0.856 ml, 12 mmol) se añaden a esto, agitando posteriormente a 0°C durante 1 hora. A la solución de reacción se vierte agua helada y AcOEt, y a continuación NaHSO_3 se agrega, seguido de la separación de la solución. Después de la extracción una sola vez de la capa acuosa con AcOEt, la capa orgánica se lava con agua y luego se lava con salmuera saturada. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , posteriormente MgSO_4 se elimina por filtración y, a continuación se concentra y seca en vacío para dar el compuesto 19 como un polvo de color pardo. Esto se utiliza para la siguiente reacción sin purificación.

10 La cantidad total del compuesto 19 obtenido se disuelve en diclorometano (40 ml), seguido de enfriamiento a -40°C , y a continuación anisol (3.28 ml, 30 mmol) y solución de nitrometano- AlCl_3 2M (15 ml, 30 mmol) se añaden a esto a su vez, agitando posteriormente a 0°C durante 2 horas. Mientras se mantiene la temperatura de reacción a 0°C , $i\text{-Pr}_2\text{O}$ se añade a la solución de reacción, y posteriormente ácido clorhídrico 2M se añade en porciones pequeñas a esto, posteriormente se agita. Como resultado, aparecen insolubles, y después los insolubles resultantes se recogen y aglomeran. Después el sobrenadante se elimina, $i\text{-Pr}_2\text{O}$ se añade a la masa de los insolubles, seguido por lavado de los insolubles, y después el sobrenadante se desecha. Esta operación se repite varias veces. Agua helada y MeCN se añaden a los insolubles, seguido de su disolución, y luego la resina HP se añade a esto, a continuación MeCN se evapora bajo presión reducida. La solución resultante mezclada se purifica por cromatografía de HP y ODS. La solución resultante del compuesto del título se concentra en vacío y luego se liofiliza para producir el compuesto (I-4) como un polvo blanco (0.56 g, 24% de rendimiento).

Compuesto (I-4)

20 ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ (delta): 1.21 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.72-1.82 (6H, m), 3.19 (8H, m), 3.64 (2H, d, $J = 16.8$ Hz), 3.71 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 4.68 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 4.94 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.50-5.55 (1H, m), 6.49 (1H, s), 6.53 (2H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.07 (2H, br), 8.17 (1H, m), 9.04 (1H, br), 9.20 (1H, d, $J = 8.7$), 9.90 (1H, br).

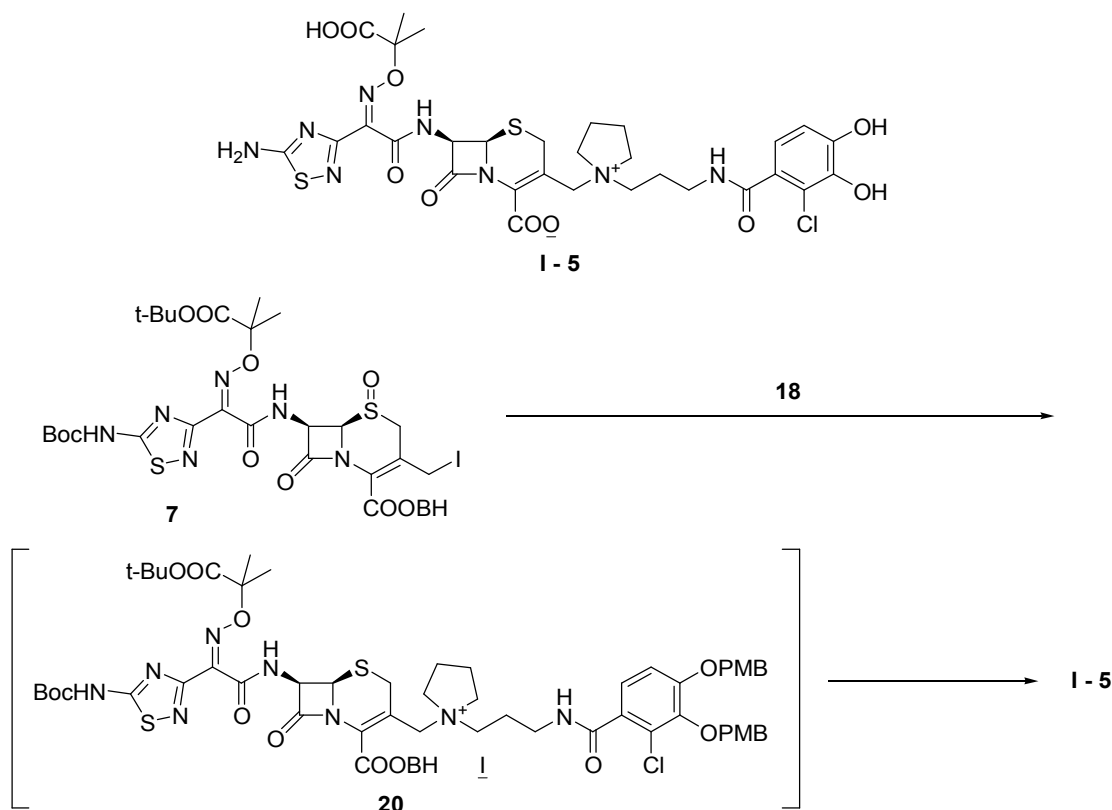
Análisis elemental para $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{ClN}_7\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 4.6\text{H}_2\text{O}$

Calculado: C, 43.85; H, 5.37; Cl, 4.18; N, 11.55; S, 7.55 (%)

25 Encontrado: C, 43.81; H, 5.19; Cl, 5.63; N, 11.58; S, 7.36 (%)

EJEMPLO 5

Síntesis del compuesto (I-5)



Fórmula 66

Etapa (1)

Una solución de compuesto 18 (1.62 g, 3 mmol) en DMF (9 ml) se desgasifica y, a continuación el compuesto 7 (2.80 g, 3 mmol) se añade a esto, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4.5 horas. DMF (18 ml) se añade a esto adicionalmente, seguido de enfriamiento a -40°C , yoduro de potasio (3.49 g, 21 mmol) y AcCl (0.856 ml, 12 mmol) se añaden, agitando posteriormente a 0°C durante 2 horas. A la solución de reacción se vierte agua helada y AcOEt , y a continuación NaHSO_3 se agrega, seguido de la separación de la solución. Después de la extracción una sola vez de la capa acuosa con AcOEt , la capa orgánica se lava con agua y luego se lava con salmuera saturada. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , posteriormente MgSO_4 se elimina por filtración y, a continuación se concentra y seca en vacío para dar el compuesto 20 como un polvo de color pardo. Esto se utiliza para la siguiente reacción sin purificación.

La cantidad total del compuesto 20 obtenida se disuelve en diclorometano (40 ml), seguido de enfriamiento a -40°C , y a continuación anisol (3.28 ml, 30 mmol) y solución de nitrometano- AlCl_3 2M (15 ml, 30 mmol) se añaden a su vez, agitando posteriormente a 0°C durante 3 horas. Mientras se mantiene la temperatura de reacción a 0°C , $i\text{-Pr}_2\text{O}$ se añade a la solución de reacción, y posteriormente ácido clorhídrico 2M se añade en porciones pequeñas a esto, posteriormente se agita. Como resultado, aparecen insolubles, y después los insolubles resultantes se recogen y aglomeran. Después el sobrenadante se elimina, $i\text{-Pr}_2\text{O}$ se añade a la masa de los insolubles, seguido por lavado de los insolubles, y después el sobrenadante se desecha. Esta operación se repite varias veces. Agua helada y MeCN se añaden a los insolubles para su disolución, y después la resina HP se añade a esto, a continuación MeCN se evapora bajo presión reducida. La solución resultante mezclada se purifica por cromatografía de HP y ODS. La solución resultante del compuesto del título se concentra en vacío y luego se liofiliza para producir el compuesto (I-5) como un polvo amarillo pálido (188 mg, 8% de rendimiento).

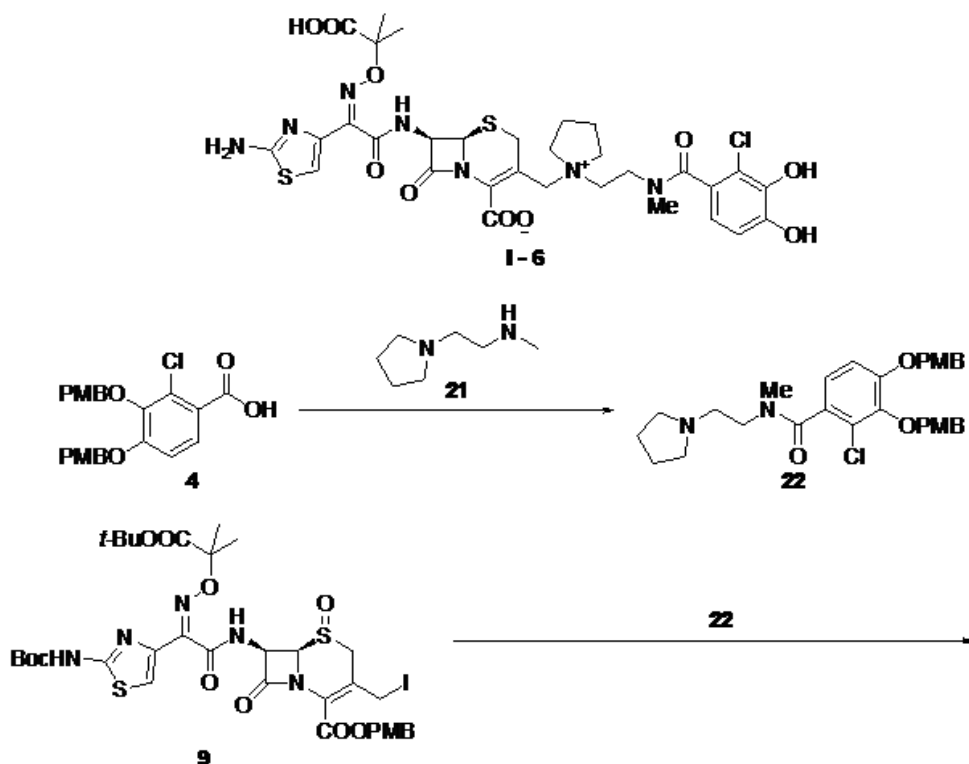
Compuesto (I-5):

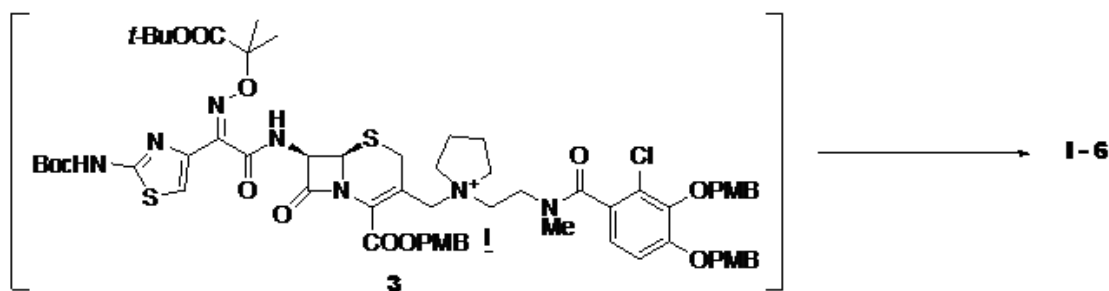
^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ (delta): 1.46 (6H, s), 1.95-2.07 (6H, m), 3.27-3.37 (8H, m), 3.77-3.83 (3H, m), 5.02 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 5.08 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.64 (1H, dd, $J = 4.8, 8.4$ Hz), 6.71-6.79 (2H, m), 8.20 (2H, br), 8.50 (1H, m), 9.23 (1H, br), 9.50 (1H, d, $J = 7.5$).

Análisis elemental para $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{ClN}_8\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$

Calculado: C, 42.48; H, 5.23; Cl, 4.18; N, 13.21; S, 7.56 (%)

Encontrado: C, 42.64; H, 5.09; Cl, 3.91; N, 13.07; S, 7.17 (%)

EJEMPLO 6**Síntesis del compuesto (I-6)**



Fórmula 67

Etapa (1) compuesto 4 → compuesto 22

A una solución del compuesto 4 (2.57 g, 6 mmol) en DMA (25 ml) se añade Et₃N (1.16 ml, 8.4 mmol), seguido por enfriamiento a -15°C, y luego se agrega MsCl (0.608 ml, 7.8 mmol), posteriormente se agita a -15°C durante 50 minutos. Compuesto 21 (1.81 g, 12 mmol) se añade a esto, seguido por agitación adicional durante 70 minutos a -15°C. Se añaden agua y AcOEt a la solución de reacción, posteriormente se separa la solución. Después de la extracción una sola vez de la capa acuosa con AcOEt, la capa orgánica se lava con agua y luego se lava con salmuera saturada. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, posteriormente MgSO₄ se elimina por filtración y, a continuación se concentra. El producto crudo se combina con compuesto no purificado 22 (4 mol), que se ha sintetizado en otra parte, y después se purifica por cromatografía de columna instantánea para dar el compuesto 22 como un aceite amarillo (4.87 g, 84% de rendimiento).

Compuesto 22:

¹H-RMN (CDCl₃) δ(delta): 1.68 (2H, s), 1.77-1.80 (2H, m), 2.28-2.30 (2H, m), 2.53-2.60 (3H, m), 2.75 (1H, t, J = 7.2), 2.81 (1.5H, s), 3.12 (1.5H, s), 3.17 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.97 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.80-6.84 (2H, m), 6.89-6.97 (4H, m), 7.31-7.36 (4H, m).

Etapa (2) compuesto 9 → compuesto (I-6)

Una solución de compuesto 22 (f = 0.95) (1.70 g, 3 mmol) en DMF (8 ml) se desgasifica y, a continuación el compuesto 9 (f = 0.92) (2.89 g, 3 mmol) se añade a esto, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. DMF (16 ml) se añade a esto adicionalmente, seguido de enfriamiento a -40°C, y después yoduro de potasio (3.49 g, 21 mmol) y AcCl (0.856 ml, 12 mmol) se añaden a esto, agitando posteriormente a 0°C durante 1 hora. A la solución de reacción se vierten agua helada y AcOEt, y a continuación NaHSO₃ se agrega, seguido de la separación de la solución. Después de la extracción una sola vez de la capa acuosa con AcOEt, la capa orgánica se lava con agua y luego se lava con salmuera saturada. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, posteriormente MgSO₄ se elimina por filtración y, a continuación se concentra y seca en vacío para dar el compuesto 23 como un polvo de color naranja. Esto se utiliza para la siguiente reacción sin purificación.

La cantidad total del compuesto 23 obtenida se disuelve en diclorometano (40 ml), seguido de enfriamiento a -40°C, y a continuación anisol (3.28 ml, 30 mmol) y solución de nitrometano-AlCl₃ 2M (15 ml, 30 mmol) se añaden a su vez a esto, agitando posteriormente a 0°C durante 1 hora. Mientras se mantiene la temperatura de reacción a 0°C, i-Pr₂O se añade a la solución de reacción, y posteriormente ácido clorhídrico 2M se añade en porciones pequeñas a esto, posteriormente se agita. Como resultado, aparecen insolubles, y después los insolubles resultantes se recogen y aglomeran. Después el sobrenadante se elimina, i-Pr₂O se añade a la masa de los insolubles, seguido por lavado de los insolubles, y después el sobrenadante se desecha. Esta operación se repite varias veces. Agua helada y MeCN se añaden a los insolubles seguido de su disolución, y después la resina HP se añade a esto, a continuación MeCN se evapora bajo presión reducida. La solución resultante mezclada se purifica por cromatografía de HP y ODS. La solución obtenida del compuesto del título se concentra en vacío y luego se liofiliza para producir el compuesto (I-6) como un polvo blanco (0.94 g, 41% de rendimiento).

Compuesto (I-6):

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ(delta): 1.43 (3H, s), 1.44 (3H, s), 2.06 (4H, m), 2.80 (3H, s), 3.43 (8H, br), 3.71-3.87 (2H, m), 3.99 (1H, d, J = 13.5 Hz), 5.03 (1H, d, J = 13.5 Hz), 5.15 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.72 (1H, dd, J = 5.1, 8.4 Hz), 6.56 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.71 (1H, s), 6.80 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.27(2H, br), 9.43 (1H, d, J = 8.1 Hz).

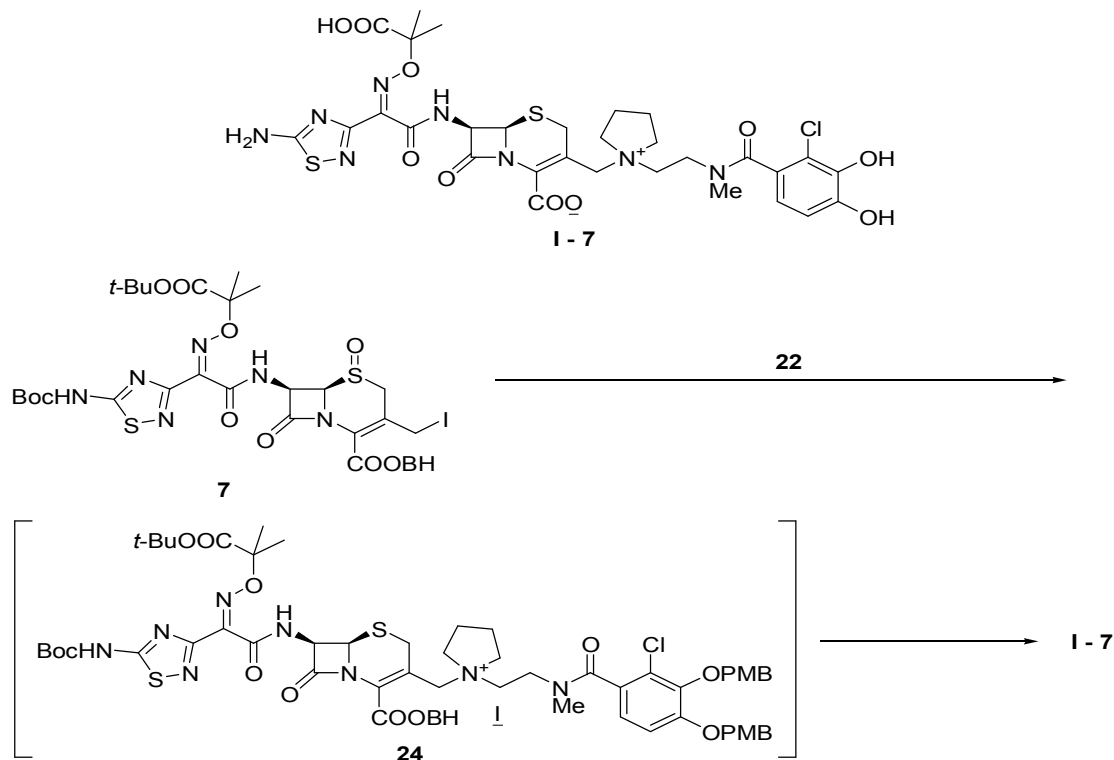
Análisis elemental para C₃₁H₃₆ClN₇O₁₀S₂•4.2H₂O

Calculado: C, 44.22; H, 5.32; Cl, 4.21; N, 11.65; S, 7.62 (%)

Encontrado: C, 44.20; H, 5.32; Cl, 4.25; N, 11.73; S, 7.84 (%).

EJEMPLO 7

Síntesis de compuesto (I-7)



Fórmula 68

Etapa (1): compuesto 7 → compuesto (I-7)

Una solución de compuesto 22 ($f = 0.95$) (1.70 g, 3 mmol) en DMF (8 ml) se desgasifica y a continuación el compuesto 7 (2.80 g, 3 mmol) se añade a esto, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. DMF (16 ml) se añade a esto adicionalmente, seguido de enfriamiento a -40°C , y después yoduro de potasio (3.49 g, 21 mmol) y AcCl (0.856 ml, 12 mmol) se añaden, agitando posteriormente a 0°C durante 1.5 horas. A la solución de reacción se vierten agua helada y AcOEt, y a continuación NaHSO_3 se agrega, seguido de la separación de la solución. Después de la extracción una sola vez de la capa acuosa con AcOEt, la capa orgánica se lava con agua y luego se lava con salmuera saturada. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , posteriormente MgSO_4 se elimina por filtración y, a continuación se concentra y seca en vacío para dar el compuesto 24 como un polvo de color pardo. Esto se utiliza para la siguiente reacción sin purificación.

La cantidad total del compuesto 24 obtenida se disuelve en diclorometano (40 ml), seguido de enfriamiento a -40°C , y a continuación anisol (3.28 ml, 30 mmol) y solución de nitrometano- AlCl_3 2M (15 ml, 30 mmol) se añaden a su vez, agitando posteriormente a 0°C durante 1 hora. Mientras se mantiene la temperatura de reacción a 0°C , $i\text{-Pr}_2\text{O}$ se añade a la solución de reacción, y posteriormente ácido clorhídrico 2M se añade en porciones pequeñas a esto, posteriormente se agita. Como resultado, aparecen nsolubles, y después los insolubles resultantes se recogen y aglomeran. Después el sobrenadante se elimina, $i\text{-Pr}_2\text{O}$ se añade a la masa de los insolubles, seguido por el lavado de los insolubles, y después el sobrenadante se desecha. Esta operación se repite varias veces. Agua helada y MeCN se añaden a los insolubles para su disolución, y después la resina HP se añade a esto, a continuación MeCN se evapora bajo presión reducida. La solución resultante mezclada se purifica por cromatografía de HP y ODS. La solución obtenida del compuesto del título se concentra en vacío y luego se liofiliza para producir el compuesto (I-7) como un polvo blanco (0.78 g, 34% de rendimiento).

Compuesto (I-7):

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ (delta): 1.47 (6H, s), 2.07 (4H, br), 2.82 (3H, s), 3.35-3.57 (8H, m), 3.76-3.88 (2H, m), 4.01 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 5.06 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 5.16 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.73 (1H, dd, $J = 5.4, 8.4$ Hz), 6.58 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.21 (2H, br), 9.49 (1H, d, $J = 8.4$).

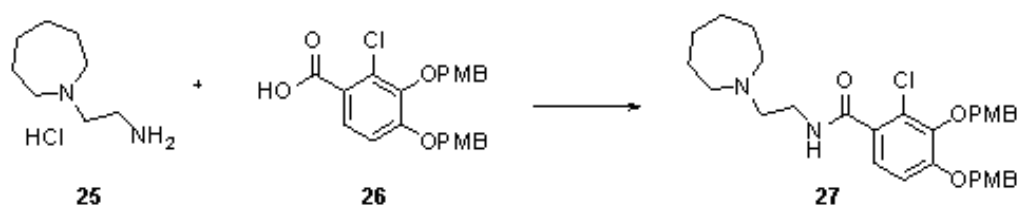
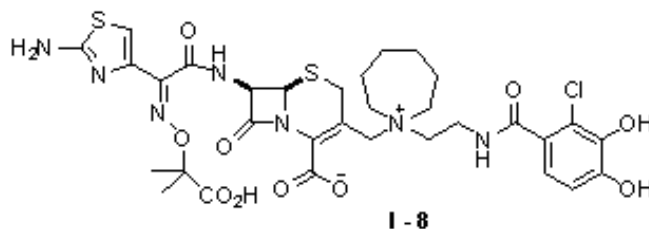
Análisis elemental para $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{ClN}_8\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 4.1\text{H}_2\text{O}$

Calculado: C, 42.84; H, 5.18; Cl, 4.22; N, 13.32; S, 7.62 (%)

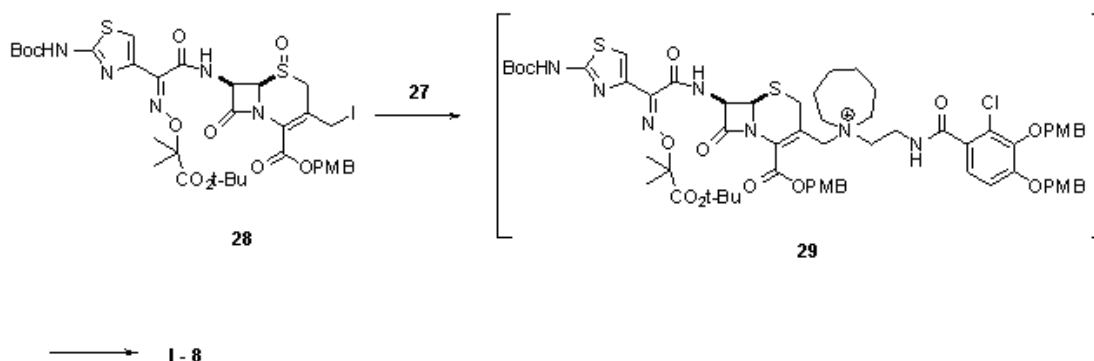
Encontrado: C, 42.81; H, 5.10; Cl, 4.30; N, 13.36; S, 7.77 (%)

EJEMPLO 8

Síntesis de compuesto (I-8)



5



Fórmula 69

Etapa (1): compuesto 25 → compuesto 27

10 A una solución de compuesto 26 (1.25 g, 7.0 mmol) en dimetilacetamida (12 ml) se añade trietilamina (2.43 ml, 17.5 mmol), seguida de enfriamiento a -15°C , y luego se agrega cloruro de metanosulfonilo (0.35 ml, 4.55 mmol), posteriormente agitando durante 1 hora a -15°C . A continuación, una solución de compuesto 25 en dimetilacetamida (5 ml) se añade a esto, seguido por agitación durante 1 hora. En la solución de reacción se agrega acetato de etilo (50 ml) y solución de carbonato hidrógeno de sodio 5%. La capa orgánica se lava con agua, se lava con salmuera saturada, se seca en sulfato de magnesio, se filtra y luego se evapora bajo presión reducida. Se añade isopropil éter a este residuo para precipitar el sólido y, a continuación se recolecta para dar el compuesto 27 (1.90 g, 98% de rendimiento).

Compuesto 27:

^1H -RMN (CDCl_3) δ (delta): 1.48-1.85 (8H, m), 2.63-2.75 (6H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.80-6.84 (2H, m), 6.85-7.00 (3H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.32-7.37 (m, 3H), 7.48-7.52 (1H, m).

20 Etapa (2): compuesto 28 → compuesto 29 → compuesto (I-8)

Compuesto 28 (888 mg, 1 mmol) y compuesto 27 (553 mg, 1 mmol) se disuelven en dimetilformamida (2 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Dimetilformamida (2 ml) y yoduro de potasio (1.16 g, 7 mmol) se agregan a esto, seguido de enfriamiento a -40°C , y, a continuación cloruro de acetilo (0.285 ml, 4 mmol) se añade a esto, agitando posteriormente a 0°C durante 1 hora. A la solución de reacción se agrega agua y acetato

de etilo. La capa orgánica se lava con agua, se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y a continuación se evapora bajo presión reducida para producir el compuesto 29 como un polvo.

- 5 El compuesto 29 se disuelve en cloruro de metileno (10 ml) y anisol (1 ml), seguido de enfriamiento a -40°C. Solución de nitrometano- AlCl_3 2M (5 ml) se añade, agitando posteriormente a 0°C durante 50 minutos. A la solución de reacción se agrega HCl acuoso 2M (60 ml), acetonitrilo (50 ml) y éter (100 ml). La capa acuosa se lava con éter, se concentra en vacío y luego se somete a cromatografía en columna HP-20SS eluyendo el compuesto deseado con acetonitrilo-agua. Fracciones recogidas se concentran en vacío. La solución concentrada se liofiliza para producir el compuesto (I-8) como un polvo blanco (252 mg, 32% de rendimiento).

Compuesto (I-8):

- 10 ^1H -RMN (D_2O) $\delta(\text{delta})$: 1.49 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.60-1.80 (4H, m), 1.82-2.10 (4H, m), 3.39-3.70 (6H, m), 3.72-3.85 (4H, m), 3.93 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 4.14 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 5.36 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.87 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 6.70-6.72 (2H, m), 6.98 (1H, s).

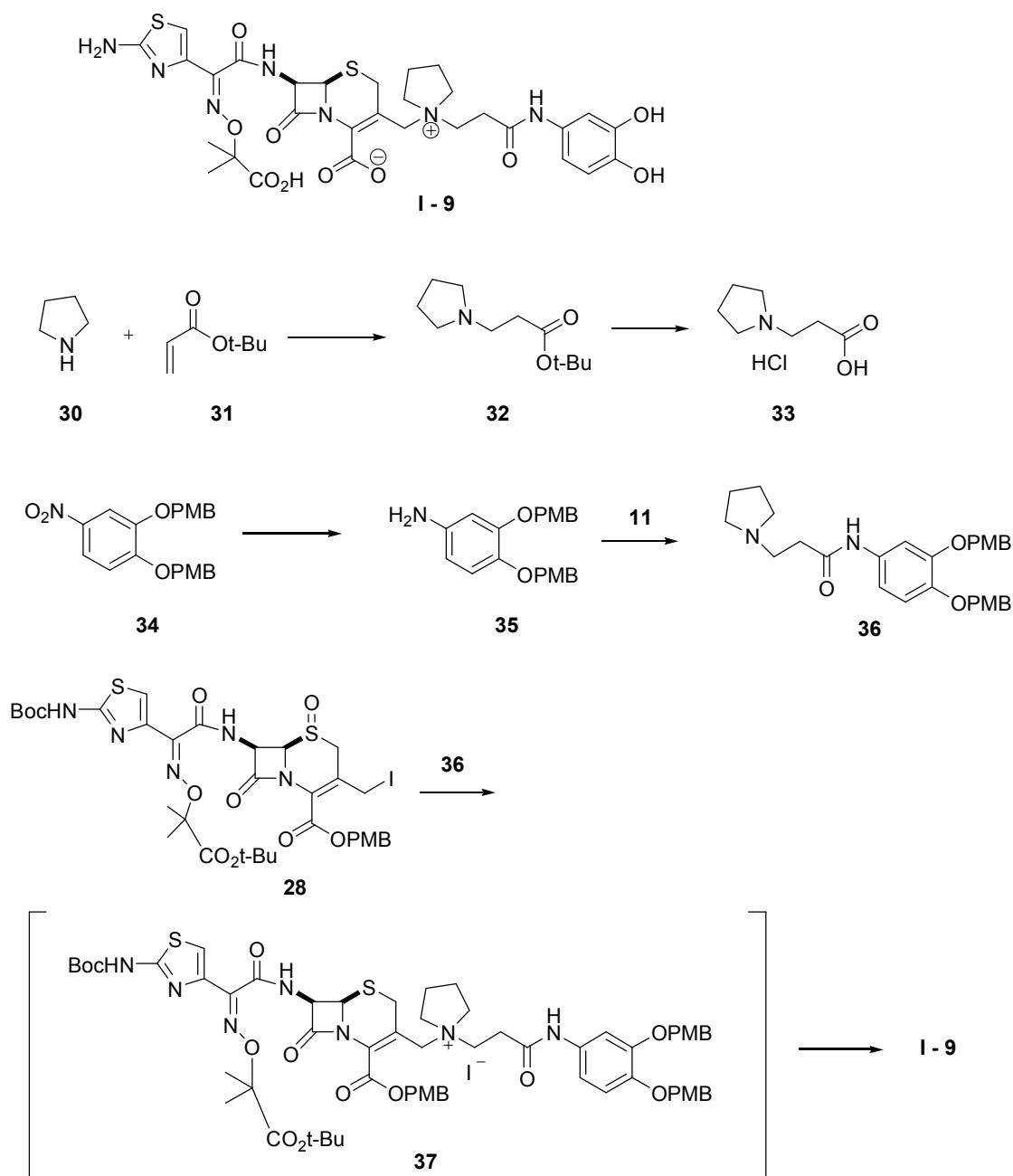
Análisis elemental para $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{ClN}_7\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 4.8\text{H}_2\text{O}$

Calculado: C, 44.34; H, 5.54; Cl, 4.09; N, 11.31; O, 27.32; S, 7.40 (%)

- 15 Encontrado: C, 44.51; H, 5.39; Cl, 3.79; N, 11.30; S, 7.44 (%).

EJEMPLO 9

Síntesis del compuesto (I-9)



Fórmula 70

Etapa (1): compuesto 30 → compuesto 32

- 5 A una solución de compuesto 31 (2 g, 28.1 mmol) en THF (10 ml) se añade compuesto 30 (5.41 g, 42.2 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Acetato de etilo y agua se añaden a esto, seguido por extracción de la capa acuosa con acetato de etilo, y a continuación la capa orgánica se lava con salmuera saturada. La capa orgánica se seca en sulfato de magnesio, se filtra y a continuación se concentra en vacío para obtener el compuesto del título 32 (4.98 g, 89% de rendimiento).

Compuesto 32:

- 10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (delta): 1.46 (9H, s), 1.74-1.80 (4H, m), 2.40-2.60 (m, 6H), 2.70-2.75 (m, 2H).

Etapa (2): compuesto 32 → compuesto 33

A una solución de compuesto 32 (4.98 g, 25 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se añade ácido trifluoroacético (20 ml), seguido por agitación durante la noche. Después de la concentración en vacío, HCl 4M en solución de acetato

de etilo (9.37 ml, 37.5 mmol) se agrega a esto. El sólido precipitado de compuesto 33 se lava con acetato de etilo (3.74 g, 83% de rendimiento).

Compuesto 33:

5 ^1H -RMN (D_2O) $\delta(\text{delta})$: 1.95-2.20 (4H, m), 2.84-2.89 (2H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 3.44-3.52 (2H, m), 3.62-3.80 (2H, m).

Etapas (3): compuesto 34 $\rightarrow$ compuesto 35

10 Una solución de compuesto 34 (7.08 g, 17.9 mmol) en acetato de etilo (350 ml) y cloruro de metileno (100 ml) se desgasifica bajo presión reducida y después se reemplaza con nitrógeno. Dióxido de platino (350 mg, 1.54 mmol) se añade a esto, seguido por hidrogenación. Después de 2 horas, la solución de reacción se filtra y a continuación el filtrado se evapora bajo presión reducida. Isopropil éter se agrega al residuo para precipitar el sólido, y a continuación se colecta el precipitado sólido produciendo el compuesto 35 (5.64 g, 86% de rendimiento).

Compuesto 35:

^1H -RMN (CDCl_3) $\delta(\text{delta})$: 3.80 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.94 (2H, s), 5.01 (2H, s), 6.18-6.23 (1H, m), 6.30-6.32 (1H, m), 6.72-6.78 (1H, m), 6.80-6.90 (4H, m), 7.26-7.42 (4H, m).

15 Etapas (4): compuesto 33 + compuesto 35 $\rightarrow$ compuesto 36

20 A una solución de compuesto 33 (359 mg, 2 mmol) en dimetilacetamida (6 ml) se añade trietilamina (1.38 ml, 10 mmol), seguido de enfriamiento a -15°C , y luego se agrega cloruro de metanosulfonilo (0.21 ml, 2.80 mmol), posteriormente agitando durante 1 hora a -15°C . Una solución de compuesto 35 en dimetilacetamida (5 ml) se añade, y después la solución se deja calentar a temperatura ambiente. En la solución de reacción se agrega acetato de etilo (50 ml) y solución de carbonato hidrógeno de sodio 5% se añade. La capa orgánica se lava con agua, se lava con salmuera saturada, se seca en sulfato de magnesio, se filtra y luego se evapora bajo presión reducida. El residuo se purifica por medio de cromatografía de columna en gel de sílice para dar el compuesto 36 (266 mg, 27% de rendimiento).

Compuesto 36:

25 ^1H -RMN (CDCl_3) $\delta(\text{delta})$: 1.82-1.87 (4H, m), 2.50-2.60 (2H, m), 2.62-2.66 (4H, m), 2.80-2.86 (m, 2H), 3.79(3H, s), 3.80(3H, s), 5.02 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.70-6.90 (m, 6H), 7.29-7.50 (5H, m).

Etapas (5): compuesto 28 + compuesto 36 $\rightarrow$ compuesto (I-9)

30 Compuesto 28 (517 mg, 0.54 mmol) y compuesto 36 (266 mg, 0.54 mmol) se disuelven en dimetilformamida (4 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Dimetilformamida (3 ml) y yoduro de potasio (630 mg, 3.79 mmol) se agregan a esto, seguido de enfriamiento a -40°C , y a continuación cloruro de acetilo (0.155 ml, 2.17 mmol) se añade a esto, agitando posteriormente a 0°C durante 1 hora. Después tribromuro de fósforo 1M en solución de cloruro de metileno (1.08 ml) se añade adicionalmente a 0°C a esto, posteriormente se agita durante 30 minutos. A la solución de reacción se agrega agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y a continuación se evapora bajo presión reducida para producir el compuesto 37 como un polvo.

40 El compuesto 37 se disuelve en cloruro de metileno (10 ml) y anisol (0.6 ml), seguido de enfriamiento a -40°C . Solución de nitrometano- AlCl_3 2M (2.7 ml) se añade a esto, agitando posteriormente a 0°C durante 50 minutos. A la solución de reacción se agrega HCl acuoso 2M (60 ml), acetonitrilo (50 ml) y éter (100 ml). La capa acuosa se lava con éter, seguido de concentración en vacío y luego se somete a cromatografía en columna HP-20SS, eluyendo posteriormente el compuesto deseado con acetonitrilo-agua. Fracciones recogidas se concentran en vacío. La solución concentrada se liofiliza para producir el compuesto (I-9) como un polvo blanco (129 mg, 33% de rendimiento).

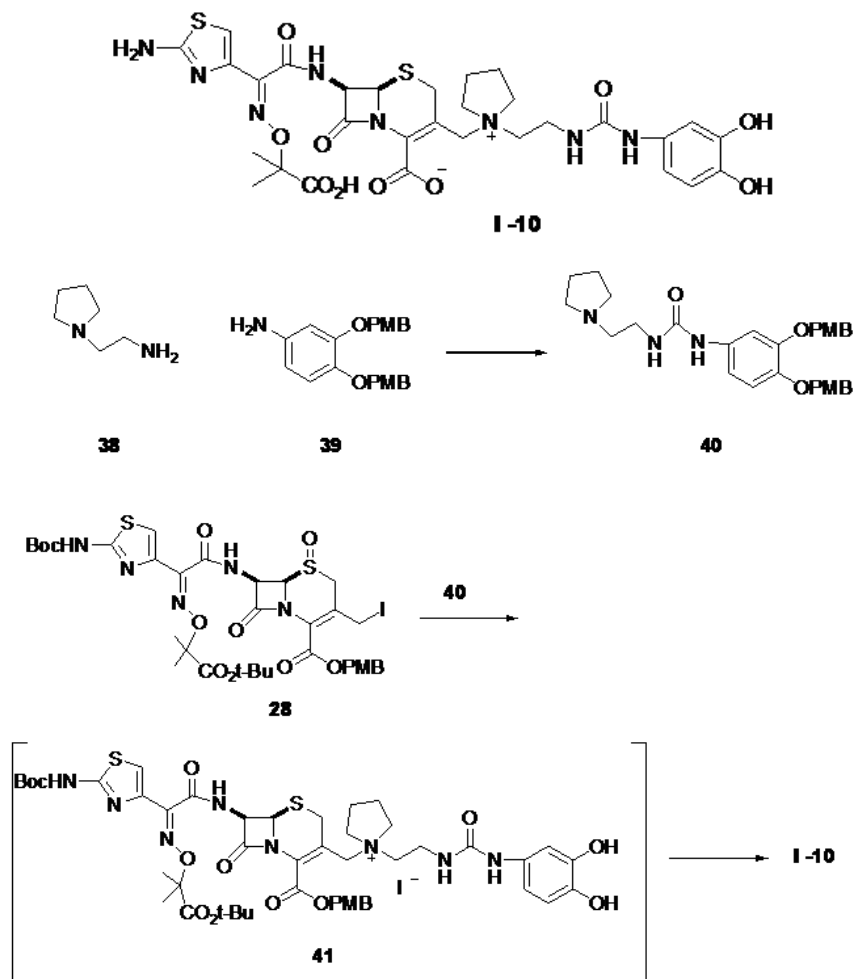
Compuesto (I-9):

45 ^1H -RMN (D_2O) $\delta(\text{delta})$: 1.49 (3H, s), 1.50 (3H, s), 2.10-2.30 (4H, m), 2.80-3.12 (2H, m), 3.41-3.80 (8H, m), 4.02 and 3.92 (2H, ABq, $J = 15.5$ Hz), 5.34 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.84 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.77-6.80 (1H, m), 6.83-6.96 (1H, m), 6.90-6.98 (2H, m).

Análisis elemental para $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 4.6\text{H}_2\text{O}$

Calculado: C, 45.00; H, 5.56; N, 12.25; O, 29.18; S, 8.01 (%)

Encontrado: C, 45.02; H, 5.39; N, 12.35; S, 7.92 (%)

Síntesis del compuesto (I-10)

Fórmula 71

5 Etapa (1): compuesto 39 + compuesto 38 → compuesto 40

Al compuesto 39 (914 mg, 2.5 mmol) se añade tetrahidrofurano (100 ml), seguido de enfriamiento a 0°C. Trifosgeno (297 mg, 1 mmol) y trietilamina (0.52 ml, 3.75 mmol) se agregan, agitando posteriormente a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de enfriar a 0°C nuevamente, trietilamina (0.52 ml, 3.75 mmol) y compuesto 38 (314 mg, 2.75 mmol) se agregan, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Acetato de etilo (50 ml) y solución de carbonato hidrógeno de sodio 5% se agregan en la solución de reacción. Después de la extracción de la capa acuosa con acetato de etilo, la capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca en sulfato de magnesio, se filtra, y a continuación se evapora bajo presión reducida. Isopropil éter se añade entonces al residuo para precipitar sólido. Colección del sólido precipitado produce el compuesto 40 (1.06 g, 84% de rendimiento).

Compuesto 40:

¹H-RMN (CDCl₃) δ(delta): 1.62-1.68 (4H, m), 2.43-2.55 (4H, m), 2.62 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.31 (2H, dd, J = 5.1, 11.1 Hz), 3.79 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.00 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.60-6.69 (1H, m), 6.82-6.88 (5H, m), 7.11-7.13 (1H, m), 7.27-7.37 (4H, m).

Etapa (2): compuesto 28 → compuesto 41 → compuesto (I-10)

Compuesto 28 (955 mg, 1 mmol) y compuesto 40 (506 mg, 1 mmol) se disuelven en dimetilformamida (4 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Dimetilformamida (3 ml) y yoduro de potasio (630 mg, 3.79 mmol) se agregan a esto, seguido de enfriamiento a -40°C, y a continuación cloruro de acetilo (0.155 ml, 2.17 mmol) se añade a esto, agitando posteriormente a 0°C durante 1 hora. Se añaden agua y acetato de etilo a la solución de reacción. La capa orgánica se lava con agua, se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y a continuación se evapora bajo presión reducida para producir el compuesto 41 (738 mg) como un polvo.

- 5 El compuesto 41 (1.38 g) se disuelve en cloruro de metileno (10 ml) y anisol (1 ml), seguido de enfriamiento a -40°C. Solución de nitrometano-AlCl₃ 2M (5 ml) se añade a continuación, agitando posteriormente a 0°C durante 50 minutos. A la solución de reacción se agrega HCl acuoso 2M (60 ml), acetonitrilo (50 ml) y éter (100 ml). La capa acuosa se lava con éter, seguido de concentración en vacío y luego se somete a cromatografía en columna HP-20SS, seguido de eluir el compuesto deseado con acetonitrilo-agua. Fracciones recogidas se concentran en vacío. La solución concentrada se liofiliza para producir el compuesto (I-10) como un polvo blanco (98.3 mg, 13% de rendimiento).

Compuesto (I-10):

- 10 ¹H-RMN (D₂O) δ(delta): 1.48 (3H, s), 1.49 (3H, s), 2.12-2.20 (4H, m), 3.20-3.80 (10H, m), 3.90 (1H, d, J = 16.8 Hz), 4.04 (1H, d, J = 16.8 Hz), 5.32 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.84 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.60-6.70 (1H, m), 6.80-6.85 (2H, m), 6.96 (1H, s).

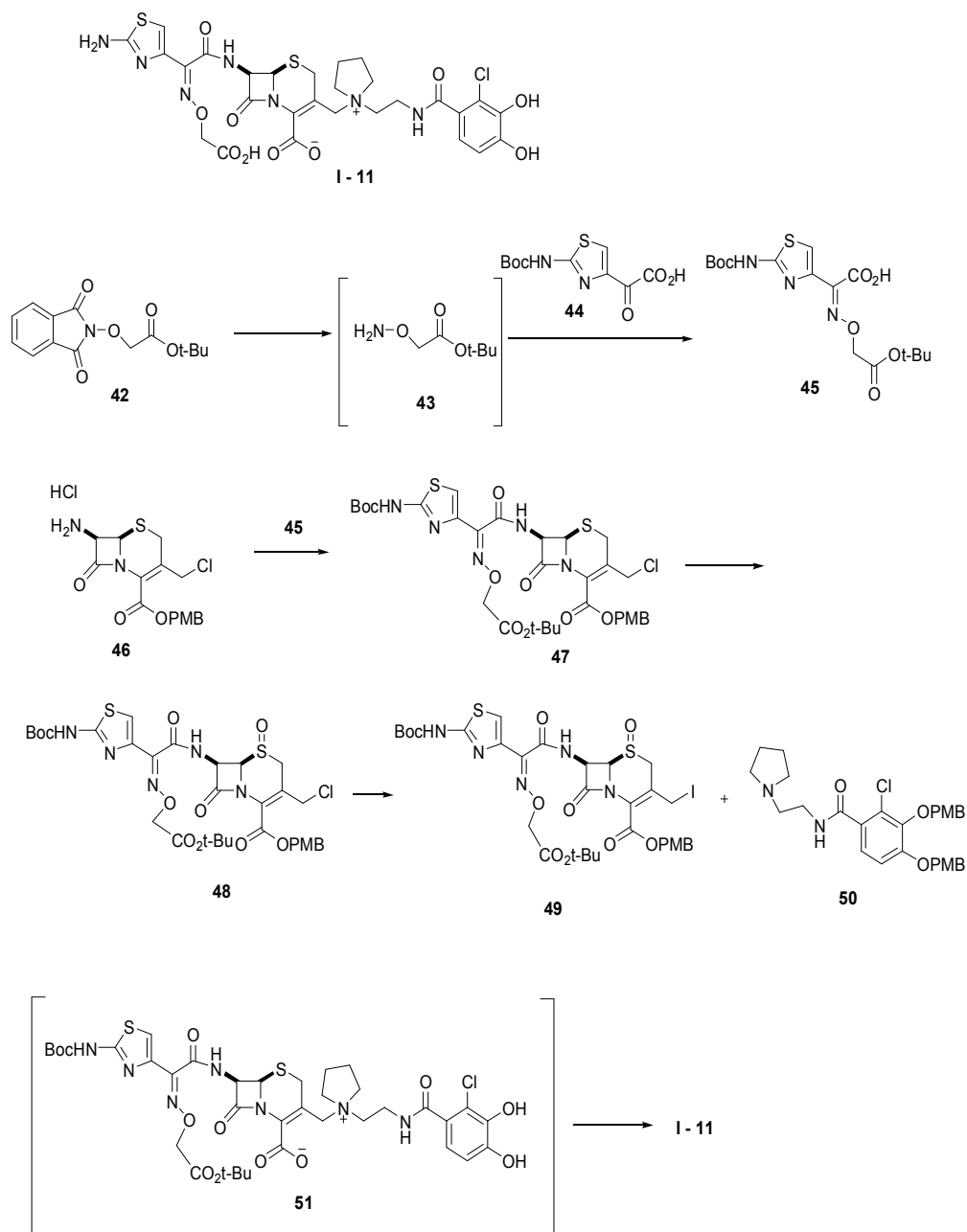
Análisis elemental para C₃₀H₃₆N₈O₁₀S₂•4.6H₂O

Calculado: C, 44.18; H, 5.59; N, 13.74; O, 28.64; S, 7.86 (%)

Encontrado: C, 44.26; H, 5.38; N, 13.74; S, 7.56 (%).

EJEMPLO 11

- 15 **Síntesis del compuesto (I-11)**



Fórmula 72

Etapla (1): compuesto 42 → compuesto 43 → compuesto 45

- Una solución de compuesto 42 (2.77 g, 10 mmol) en cloruro de metileno (12 ml) se enfría a 0°C y a continuación metilhidrazina (0.53 ml, 10 mmol) se añade a esto, seguido por agitación durante 30 minutos. La solución de reacción se filtra y entonces se concentra hasta que el filtrado alcance aproximadamente la mitad del volumen. Después se añade metanol (25 ml) a esto seguido de enfriamiento a 0°C, compuesto 44 (2.72 g, 10 mmol) se añade a esto, posteriormente se agita durante 30 minutos y a continuación se agita a temperatura ambiente durante 90 minutos. Después acetato de etilo (200 ml) y solución de HCl 0.2M se añaden a esto. La capa orgánica se lava con agua, se lava con salmuera saturada, se seca en sulfato de magnesio, se filtra y luego se evapora bajo presión reducida. Al residuo se añade éter y a continuación se recoge el precipitado sólido para dar el compuesto 45 (3.22 g, 80% de rendimiento).

Compuesto 45:

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ(delta): 1.42 (9H, s), 1.47 (9H, s), 4.62 (2H, s), 7.41 (1H, s).Etapla (2): compuesto 45 → compuesto 47

A una solución de compuesto 45 (3.22 g, 8.02 mmol) en dimetilacetamida (30 ml) se añade trietilamina (1.45 ml, 10.4 mmol), seguido de enfriamiento a -15°C. Se agrega cloruro de metanosulfonilo (0.75 ml, 9.63 mmol), seguido de agitación durante 15 minutos, y entonces N-metilmorfolina (1.76 ml, 16.0 mmol) y el compuesto 46 (3.09 g, 7.62 mmol) se añaden a esto, posteriormente se agita durante 1 hora. Entonces acetato de etilo (200 ml) y ácido clorhídrico diluido se añaden a esto. La capa orgánica se separa, se lava con solución de carbonato hidrógeno de sodio acuoso 5%, se lava con agua, se lava con salmuera saturada, se seca en sulfato de magnesio, se filtra y luego se evapora bajo presión reducida. El residuo se purifica por medio de cromatografía de columna en gel de sílice para dar el compuesto deseado (5.28 g, 88% de rendimiento).

Compuesto 47:

- 10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (delta): 1.42 (9H, s), 1.49 (9H, s), 3.61 and 3.48 (2H, ABq, J = 18.0 Hz), 3.81 (3H, s), 4.47 (2H, s), 4.77 and 4.72 (2H, ABq, J = 17.1 Hz), 5.05 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.20 (1H, d, J = 12.0 Hz), 5.25 (1H, d, J = 12.0 Hz), 5.93 (1H, dd, J = 4.8, 8.7 Hz), 6.87-6.91 (2H, m), 7.33-7.37 (m, 3H), 8.10-8.15 (1H, br), 8.74 (1H, d, J = 8.7 Hz).

Etapa (3): compuesto 47 $\rightarrow$ compuesto 48

- 15 Una solución de compuesto 47 (5.28 g, 7.02 mmol) en cloruro de metileno (50 ml) se enfría a -40°C, y luego se añade ácido m-cloroperbenzoico (1.62 g, 7.02 mmol), posteriormente se calienta de -40°C a -10°C gradualmente. Solución acuosa de tiosulfato de sodio 5% se añade para terminar la reacción. Cloruro de metileno se evapora bajo presión reducida, y a continuación acetato de etilo y agua se añaden a esto. La capa orgánica se lava con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio 5%, se lava con salmuera saturada, se seca en sulfato de magnesio, se filtra y a continuación se evapora bajo presión reducida. Esto se utiliza para la siguiente reacción sin depuración. La cantidad producida es de 5.39 g (100% de rendimiento).

Compuesto 48:

- 25 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (delta): 1.42 (9H, s), 1.54 (9H, s), 3.40 (1H, dd, J = 1.5, 18.3 Hz), 3.80 (1H, d, J = 18.3 Hz), 4.22 (1H, d, J = 12.6 Hz), 4.57 (1H, dd, J = 1.5, 4.8 Hz), 4.74 (2H, s), 5.10 (1H, d, J = 12.6 Hz), 5.24 (1H, d, J = 12.0 Hz), 5.29 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.07 (1H, dd, J = 4.5, 9.2 Hz), 6.88-6.92 (2H, m), 7.34-7.37 (2H, m), 8.38 (1H, d, J = 9.2 Hz).

Etapa (4): compuesto 48 $\rightarrow$ compuesto 49

- 30 El compuesto 48 (5.39 g, 3.15 mmol) en THF (60 ml) se enfría a 15°C y a continuación se agrega yoduro de potasio (3.15 g, 21.05 mmol), seguido por agitación durante 1 hora. A continuación acetato de etilo y solución acuosa de tiosulfato de sodio 5% se añaden a esto. La capa orgánica se lava con agua, se lava con salmuera saturada, se seca en sulfato de magnesio, se filtra y luego se evapora bajo presión reducida. Esto se utiliza para la siguiente reacción sin purificación. La cantidad producida es de 5.42 g (90% de rendimiento).

Compuesto 49:

- 35 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (delta): 1.41 (9H, s), 1.50 (9H, s), 3.55 (1H, d, J = 18.0 Hz), 3.72 (1H, d, J = 18.0 Hz), 3.80 (3H, s), 4.17 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 4.57 (1H, d, J = 4.5 Hz), 4.71 (2H, s), 4.79 (1H, d, J = 9.6 Hz), 5.24 (1H, d, J = 11.7 Hz), 5.30 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.02 (1H, dd, J = 4.5, 9.6 Hz), 6.80-6.92 (2H, m), 7.24-7.39 (3H, m), 8.36 (d, 1H, J = 9.6 Hz).

Etapa (5): compuesto 49 + compuesto 50 $\rightarrow$ compuesto 51

- 40 Compuesto 49 (1.85 g, 2 mmol) y compuesto 50 (1.05 g, 2 mmol) se disuelven en dimetilformamida (2 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Dimetilformamida (4 ml) y yoduro de potasio (2.32 g, 14 mmol) se agregan a esto, seguido de enfriamiento a -40°C, y a continuación cloruro de acetilo (0.571 ml, 8.00 mmol) se añade, posteriormente se agita a 0°C durante 1 hora. Se añaden agua y acetato de etilo a la solución de reacción. La capa orgánica se lava con agua, se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y a continuación se evapora bajo presión reducida para producir el compuesto 51 como un polvo.

- 45 El compuesto 51 se disuelve en cloruro de metileno (20 ml) y anisol (2 ml), seguido de enfriamiento a -40°C. Solución de nitrometano- AlCl_3 2M (10 ml) se añade entonces a esto, agitando posteriormente a 0°C durante 50 minutos. A la solución de reacción se agrega entonces HCl acuoso 2M (50 ml), acetonitrilo (50 ml) y éter (100 ml). La capa acuosa se lava con éter, seguido de concentración en vacío y luego se somete a cromatografía en columna HP-20SS, seguido de eluir el compuesto deseado con acetonitrilo-agua. Fracciones recogidas se concentran en vacío. La solución concentrada se liofiliza para producir el compuesto (I-11) como un polvo blanco (430 mg, 30% de rendimiento).

Compuesto (I-11):

^1H -RMN (D_2O) δ (delta): 2.10-2.35 (4H, m), 3.40-3.80 (10H, m), 3.94 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.12 (1H, d, J = 14.1 Hz),

4.57 (2H, s), 5.34 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.87 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.67 (2H, s), 7.02 (1H, s).

Análisis elemental para $C_{28}H_{30}ClN_7O_{10}S_2 \cdot 4.0H_2O$

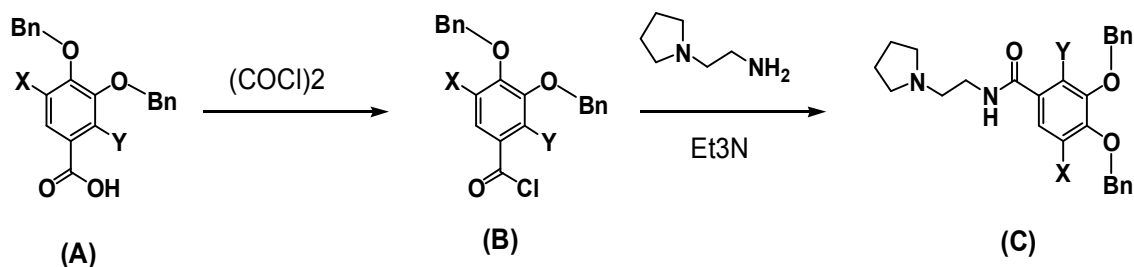
Calculado: C, 42.24; H, 4.81; Cl, 4.45; N, 12.31; O, 28.13; S, 8.05 (%)

Encontrado: C, 42.52; H, 4.73; Cl, 4.21; N, 12.46; S, 7.70 (%)

5

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

Métodos de síntesis general de aminas de cadena lateral (a)-(n)

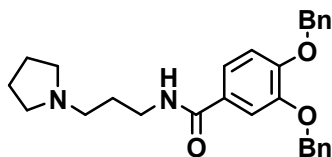


Fórmula 73

10 Como se muestra en la ruta de síntesis anterior, un equivalente molar de cloruro de oxalilo se añade a una solución de cloruro de metileno (10 V) (suspensión) de derivado de ácido benzoico (A), que corresponde a las cadenas laterales (a)-(n), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la concentración en vacío hasta alcanzar alrededor de la mitad del volumen, el resultante se añade a una amina (1.0 equivalente/ Et_3N (1.2 equivalentes)/solución THF), que corresponde a las cadenas laterales (a)-(n), que se ha enfriado a $-20^\circ C$, posteriormente agitando durante 30 minutos. Se diluye con cloruro de metileno, se lava con agua, se seca y a

15 continuación se concentra el filtrado para dar amina deseada (C) (cadenas laterales (a)-(n)) (90% o mayor rendimiento). Constantes físicas de cadenas laterales (a)-(n) se muestran a continuación.

Cadena lateral (a)

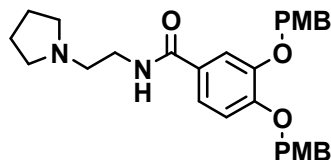


Fórmula 74

20 ^1H -RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 1.72-1.88 (6H, m), 2.50-2.62 (4H, m), 2.68 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.52-3.57 (2H, m), 5.19 (4H, s), 6.90 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.21-7.60 (11H, m), 7.56 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.49 (1H, bs).

LC/EM (ES +): 445 (M+H+)

Cadena lateral (b)



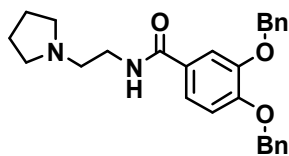
Fórmula 75

25

^1H -RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 1.72 (4H, bs), 2.59 (4H, bs), 2.70 (2H, t, J = 4.5 Hz), 3.51-3.55 (2H, m), 3.79 (6H, s), 5.10 (4H, s), 6.81-6.95 (6H, m), 7.26-7.37 (5H, m), 7.53 (1H, bs).

LC/EM (ES +): 491 (M+H+)

Cadena lateral (c)

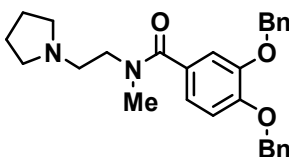


Fórmula 76

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) $\delta(\text{delta})$: 1.75-3.05 (12H, m), 5.17 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.85-6.97 (3H, m), 6.25-6.45 (11H, m).

LC/EM (ES +): 431 (M+H+)

5 Cadena lateral (d)

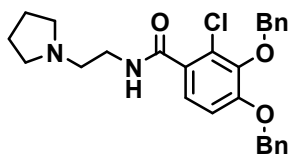


Fórmula 77

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) $\delta(\text{delta})$: 1.45-3.60 (12H, m), 2.89 (3H, s), 5.15 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.90-7.16 (3H, m), 7.22-7.48 (10H, m).

10 LC/EM (ES +): 445 (M+H+)

Cadena lateral (e)

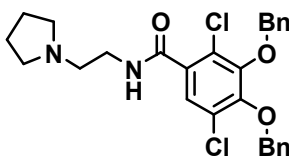


Fórmula 78

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) $\delta(\text{delta})$: 1.70-1.83 (4H, m), 2.50-2.59 (4H, m), 2.70 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.52-3.60 (2H, m), 5.04 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.89-6.96 (2H, m), 7.26-7.51 (11H, m).

LC/EM (ES +): 465 (M+H+)

Cadena lateral (f)

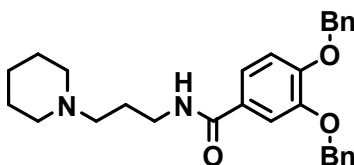


Fórmula 79

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) $\delta(\text{delta})$: 1.63-1.86 (4H, m), 2.57 (4H, bs), 2.72 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.52-3.59 (2H, m), 5.07 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.96 (1H, bs), 7.23-7.50 (12H, m).

LC/EM (ES +): 499 (M+H+)

Cadena lateral (g)

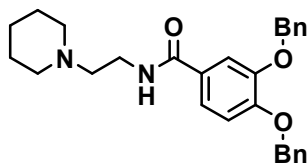


Fórmula 80

^1H -RMN (CDCl_3) $\delta(\text{delta})$: 1.38-1.80 (8H, m), 3.35-3.56 (6H, m), 5.18 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.91 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.24-7.52 (11H, m), 7.57 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8.32 (1H, b.s).

LC/EM (ES +): 459 (M+H+)

5 Cadena lateral (h)

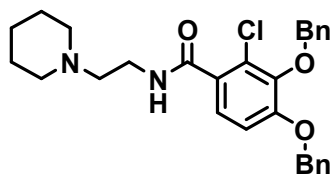


Fórmula 81

^1H -RMN (CDCl_3) $\delta(\text{delta})$: 1.47-1.48 (2H, m), 1.52-1.63 (4H, bs), 2.35-2.50 (4H, m), 2.57 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 3.49-3.53 (2H, m), 5.20 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.93 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 7.03 (1H, bs), 7.25-7.55 (12H, m).

10 LC/EM (ESI positivo): 445 (M+H+)

Cadena lateral (i)

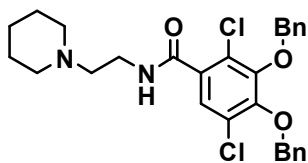


Fórmula 82

15 ^1H -RMN (CDCl_3) $\delta(\text{delta})$: 1.40-1.63 (8H, m), 2.42 (2H, bs), 2.54 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3.50-3.58 (2H, m), 5.05 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.17 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.10 (1H, bs), 7.22-7.58 (11H, m).

LC/EM (ES +): 479 (M+H+)

Cadena lateral (j)

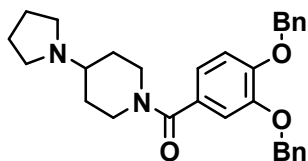


Fórmula 83

20 ^1H -RMN (CDCl_3) $\delta(\text{delta})$: 1.40-1.75 (6H, m), 2.42 (4H, bs), 2.53 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3.48-3.56 (2H, m), 7.01 (1H, bs), 7.25-7.62 (10H, m), 7.56 (1H, s).

LC/EM (ES +): 513 (M+H+)

Cadena lateral (k)

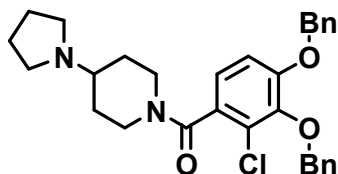


25 ^1H -RMN (CDCl_3) $\delta(\text{delta})$: 1.30-1.95 (14H, m), 2.45-2.58 (4H, m), 2.45-2.90 (1H, m), 5.18 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.89-6.96, 3H, m), 7.23-7.45 (12H, m).

Fórmula 84

LC/EM (ES +): 471 (M+H+)

Cadena lateral (l)

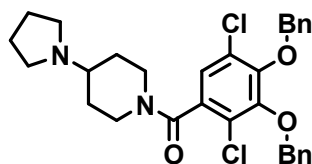


Fórmula 85

- 5 ^1H -RMN (CDCl_3) $\delta(\text{delta})$: 1.45-1.70 (4H, m), 1.80 (4H, bs), 2.12-2.30 (1H, m), 2.83-3.10 (1H, m), 2.57 (4H, bs), 2.83-3.10 (2H, m), 4.55-4.72 (1H, m), 6.85-6.92 (2H, m), 7.23-7.70 (10H, m).

LC/EM (ES +): 505 (M+H+)

Cadena lateral (m)

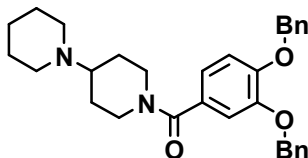


Fórmula 86

- 10 ^1H -RMN (CDCl_3) $\delta(\text{delta})$: 1.30-1.70 (4H, m), 1.81 (5H, bs), 1.93-2.12 (1H, m), 2.25-2.34 (1H, m), 2.57 (4H, bs), 4.50-4.61 (1H, m), 5.02-5.09 (4H, m), 7.24-7.50 (11H, m).

LC/EM (ES +): 539 (M+H+)

Cadena lateral (n)



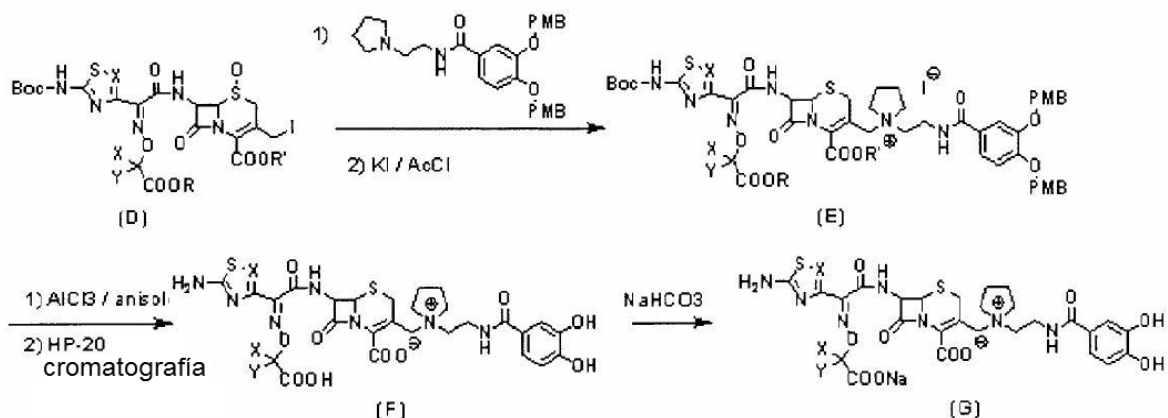
Fórmula 87

- 15 ^1H -RMN (CDCl_3) $\delta(\text{delta})$: 1.38-1.80 (8H, m), 3.35-3.56 (6H, m), 5.18 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.24-7.52 (11H, m), 7.57 (1H, d, J = 2 Hz), 8.32 (1H, b.s).

LC/EM (ES +): 485 (M+H+)

20 **EJEMPLO DE REFERENCIA 2**

Mediante los métodos de abajo, el compuesto (F) o (G) se sintetiza.



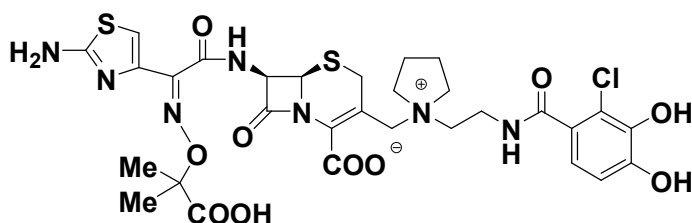
Fórmula 88

Cefem (D), que es una materia prima obtenida por un método conocido, se disuelve en DMF (5 V) y a continuación una amina (equivalente molar) de la cadena lateral (a)-(n), mostrado arriba, se añade, seguido por agitación a temperatura ambiente durante varias horas. Después de enfriado con hielo, se añaden yoduro de potasio (7 equivalentes) y cloruro de acetilo (5 equivalentes), posteriormente se agita durante 1 hora. A salmuera 5% (50 V) que contiene tiosulfato de sodio se agrega lentamente con agitación. El depósito precipitado se filtra y luego se lava con agua, seguido de liofilización. La materia seca (E) se disuelve en cloruro de metileno (20 V) y nitrometano (10 V), seguido de agregar, a temperatura ambiente, anisole (10 equivalentes) y a continuación solución cloruro de aluminio/nitrometano 2M (10 equivalentes), posteriormente se agita durante 1 hora. Después de reaccionar, la mezcla de reacción se vierte en ácido clorhídrico/acetonitrilo/éter isopropílico 1M frío (3/1/5). La capa acuosa se separa, se somete en cromatografía en columna HP-20 y luego se purifica. Después se eluye con acetonitrilo/agua, el eluato se concentra en vacío y después se liofiliza para obtener el objetivo (F). Según sea necesario, el compuesto (F) deseado se disuelve en solución de carbonato hidrógeno de sodio y después se somete en cromatografía en columna HP-20. Fracciones eluidas se concentran y luego se liofilizan para producir sal sódica (G).

Ejemplos de compuestos (F) o (G) (compuesto (I-12) - compuesto (I-34)) se muestran a continuación.

EJEMPLO 12

Compuesto (I-12)



Fórmula 89

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (delta): 1.45 (3H, s), 1.46 (3H, s), 1.92-2.19 (4H, m), 3.00-3.95 (11H, m), 3.95, 5.07 (2H, ABq, $J = 13.8$ Hz), 5.16 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.73 (1H, dd, $J = 5.1, 9.6$ Hz), 6.73 (1H, s), 6.78 (2H, s), 7.29 (2H, bs), 8.43 (1H, bs), 9.44 (1H, d, $J = 8.4$).

LC/EM (ES +): 752 (M+H+)

IR (KBr) cm^{-1} : 3308, 1773, 1607, 1532, 1471

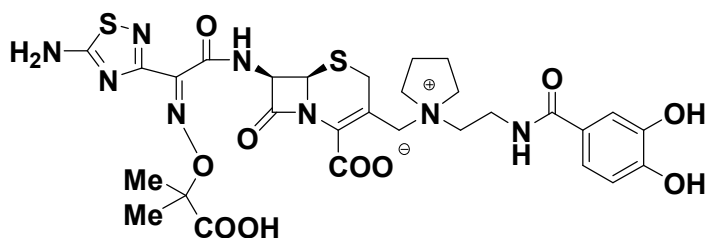
Análisis elemental para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{ClN}_7\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 3.8\text{H}_2\text{O}$

Calculado: C, 43.99; H, 5.24; Cl, 4.49; N, 12.11; S, 7.77 (%)

Encontrado: C, 43.91; H, 5.11; Cl, 4.32; N, 11.95; S, 7.81 (%)

EJEMPLO 13

Compuesto (I-13)



Fórmula 90

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ(delta): 1.40 (3H, s), 1.41 (3H, s), 1.72-2.10 (4H, m), 3.05-3.80 (10H, m), 3.85, 5.02 (2H, ABq, J = 9.9 Hz), 5.09 (1H, d, J = 3.9 Hz), 5.67 (1H, dd, J = 3.9, 6.5 Hz), 6.72 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.14 (1H, d, J = 6 Hz), 7.23 (1H, s).

LC/EM (ES +): 719 (M+H⁺)

IR (KBr) cm⁻¹: 3301, 1777, 1599, 1514, 1464

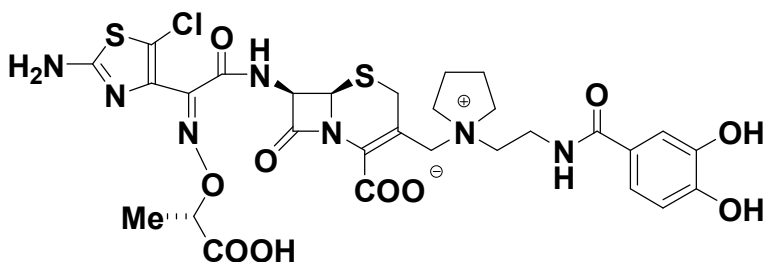
Análisis elemental para C₂₉H₃₄ClN₈O₁₀S₂•3.9H₂O

Calculado: C, 44.15; H, 5.51; N, 14.05; S, 8.18 (%)

Encontrado: C, 44.14; H, 5.34; N, 14.20; S, 8.13 (%)

EJEMPLO 14

Compuesto (I-14)



Fórmula 91

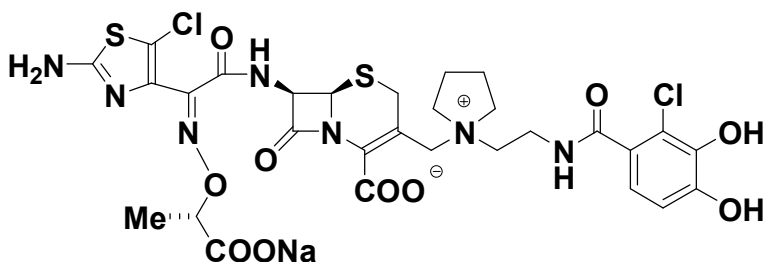
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ(delta): 1.43(3H, d, J = 5.1 Hz), 1.84-2.16 (4H, m), 3.20-5.10 (13H, m), 5.14 (1H, d, J = 3.9 Hz), 5.74 (1H, dd, J = 3.9, 6.3 Hz), 6.78 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.21 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.31 (1H, s).

LC/EM (ES +): 738 (M+H⁺)

IR (KBr) cm⁻¹: 3301, 1778, 1599, 1542, 1512

EJEMPLO 15

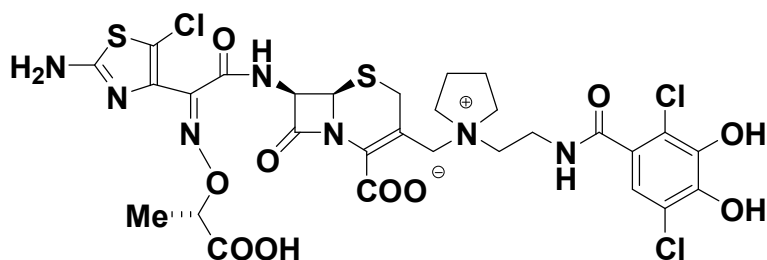
Compuesto (I-15)



Fórmula 92

LC/EM (ES +): 772 (M+H⁺)

IR (KBr) cm⁻¹: 3292, 1771, 1589, 1537, 1473

EJEMPLO 16**Compuesto (I-16)**

Fórmula 93

- 5 ^1H -RMN (DMSO- d_6 + CD_3OD) $\delta(\text{delta})$: 1.41 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.79-2.23 (4H, m), 2.98-3.90 (10H, m), 3.94, 5.03 (2H, ABq, $J = 13.5$ Hz), 4.57 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 5.14 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 6.9 (1H, bs).

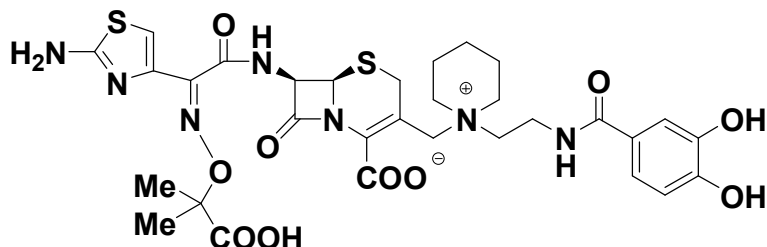
LC/EM (ES +): 808 (M+H+)

IR (KBr) cm^{-1} : 3305, 1779, 1613, 1538, 1474, 1403

Análisis elemental para $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{Cl}_3\text{N}_7\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 2.4\text{H}_2\text{O}$

- 10 Calculado: C, 40.81; H, 3.83; N, 12.11 (%)

Encontrado: C, 40.96; H, 4.13; N, 11.53; (%)

EJEMPLO 17**Compuesto (I-17)**

Fórmula 94

- 15 ^1H -RMN (DMSO- d_6) $\delta(\text{delta})$: 1.46 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.50-1.99 (6H, m), 2.80-3.93 (10H, m), 3.97, 5.01 (2H, ABq, $J = 14.4$ Hz), 5.18 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.75 (1H, dd, $J = 4.8, 7.8$ Hz), 6.74 (1H, s), 6.79 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.30 (3H, s), 8.52 (1H, bs).

LC/EM (ES +): 732(M+H+)

- 20 IR (KBr) cm^{-1} : 3301, 1774, 1600, 1515, 1470

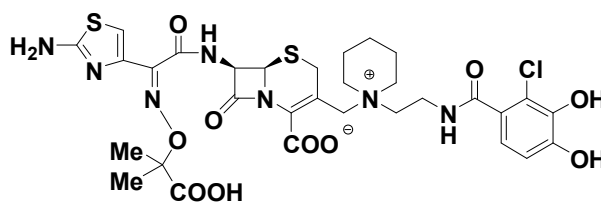
Análisis elemental para $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$

Calculado: C, 45.88; H, 5.91; N, 11.81; S, 7.87 (%)

Encontrado: C, 45.80; H, 5.70; N, 12.06; S, 7.89 (%)

EJEMPLO 18**Compuesto (I-18)**

25



Fórmula 95

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (delta): 1.43 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.22-1.95 (6H, m), 3.07-4.08 (11H, m), 4.95-5.13 (1H, m), 5.15 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.72-5.83 (1H, m), 6.63-6.84 (3H, m).

5 LC/EM (ES +): 766 (M+H+)

IR (KBr) cm^{-1} : 3324, 1770, 1600, 1537, 1470

Análisis elemental para $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{ClN}_7\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$

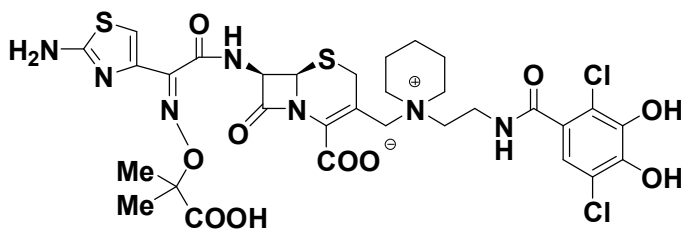
Calculado: C, 41.07; H, 6.54; N, 10.37; S, 6.75 (%)

Encontrado: C, 40.90; H, 5.76; N, 10.77; S, 7.04 (%)

10

EJEMPLO 19

Compuesto (I-19)



Fórmula 96

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (delta): 1.44 (3H, s), 1.46 (3H, s), 1.58-1.97 (6H, m), 3.08-3.95 (10H, m), 4.44, 5.07 (2H, Abq, J = 14.1 Hz), 5.18 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.78 (1H, dd, J = 5.1, 8.1 Hz), 6.72 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.30 (2H, bs), 8.50 (1H, bs), 9.43 (1H, d, J = 8.1 Hz).

15

LC/EM (ES +): 800 (M+H+)

IR (KBr) cm^{-1} : 3322, 1778, 1614, 1531, 1470

Análisis elemental para $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 5.0\text{H}_2\text{O}$

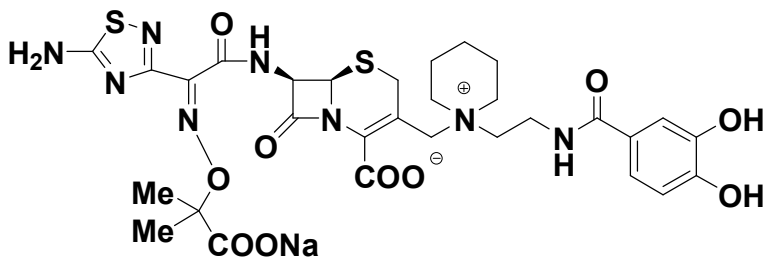
20

Calculado: C, 41.91; H, 5.36; N, 10.66 (%)

Encontrado: C, 41.80; H, 5.09; N, 11.01 (%)

EJEMPLO 20

Compuesto (I-20)



Fórmula 97

^1H -RMN (D_2O) δ (delta): 1.36 (6H, S), 1.50-1.91 (6H, m), 2.92-4.06 (13H, m), 4.58-4.80 (1H, m), 5.21 (1H, d, J = 3.9

25

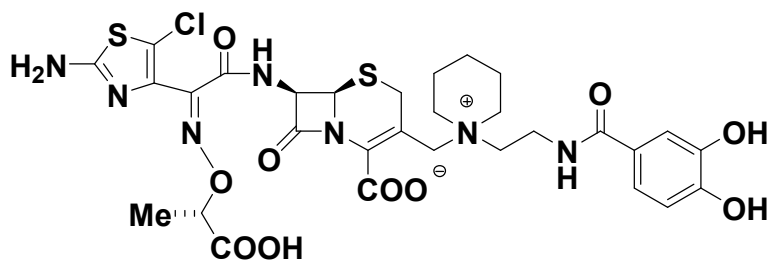
Hz), 5.72 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.58 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.04 (2H, bs).

LC/EM (ES +): 733 (M+H+)

IR (KBr) cm^{-1} : 3296, 1772, 1592, 1519, 1468

EJEMPLO 21

Compuesto (I-21)



Fórmula 98

^1H -RMN (DMSO- d_6 + CD_3OD) $\delta(\text{delta})$: 1.45 (3H, d, J = 7.2 Hz), 1.50-1.95 (6H, m), 2.83-3.90 (10H, m), 3.96, 5.09 (2H, ABq, J = 13.8 Hz), 4.63 (1H, q, J = 6.3 Hz), 5.16 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.73 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.4 Hz).

LC/EM (ES +): 752 (M+H+)

IR (KBr) cm^{-1} : 3308, 1779, 1601, 1538, 1513, 1453

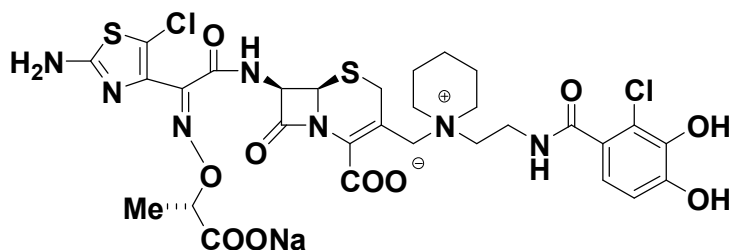
Análisis elemental para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{ClN}_7\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 3.8\text{H}_2\text{O}$

Calculado: C, 44.12; H, 5.27; Cl, 4.40; N, 11.74; S, 7.58 (%)

Encontrado: C, 43.91; H, 5.11; Cl, 4.32; N, 11.95; S, 7.81 (%)

EJEMPLO 22

Compuesto (I-22)



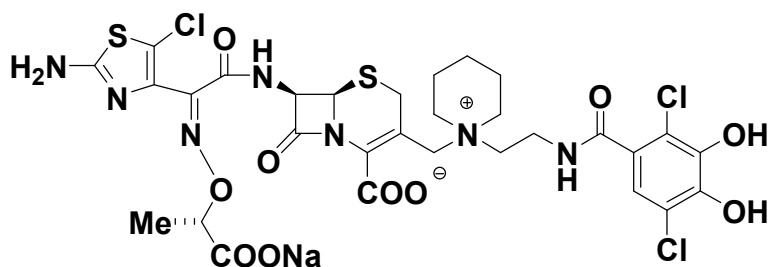
Fórmula 99

LC/EM (ES +): 786 (M+H+)

IR (KBr) cm^{-1} : 3290, 1772, 1599, 1539, 1473

EJEMPLO 23

Compuesto (I-23)



Fórmula 100

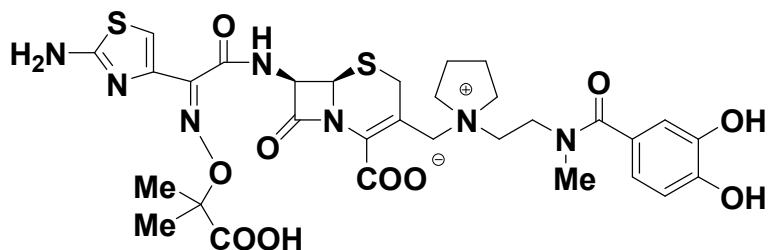
^1H -RMN (D_2O) $\delta(\text{delta})$: 1.11 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.03-1.74 (6H, m), 2.82-3.38 (11H, m), 4.20-4.60 (2H, m), 5.00 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.54 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 6.63 (1H, s).

5 LC/EM (ES +): 822 (M+H+)

IR (KBr) cm^{-1} : 3298, 1770, 1600, 1538, 1470

EJEMPLO 24

Compuesto (I-24)



Fórmula 101

^1H -RMN ($\text{DMSO-d}_6 + \text{CD}_3\text{OD}$) $\delta(\text{delta})$: 1.45 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.83-2.21 (4H, m), 3.00 (3H, s), 3.25-3.97 (10H, m), 4.01, 4.96 (2H, Abq, $J = 13.5$ Hz), 5.14 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 6.72-6.80 (3H, m), 6.87 (1H, s).

LC/EM (ES +): 732 (M+H+)

IR (KBr) cm^{-1} : 3194, 1778, 1595, 1530, 1490

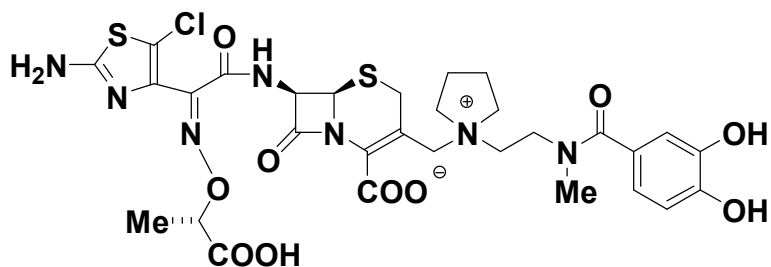
15 Análisis elemental para $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 3.4\text{H}_2\text{O}$

Calculado: C, 47.01; H, 5.65; N, 12.23; S, 8.05 (%)

Encontrado: C, 46.95; H, 5.57; N, 12.36; S, 8.09 (%)

EJEMPLO 25

Compuesto (I-25)



Fórmula 102

^1H -RMN ($\text{DMSO-d}_6 + \text{CD}_3\text{OD}$) $\delta(\text{delta})$: 1.42 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.52-2.21 (4H, m), 2.99 (3H, s), 3.09-4.00 (10H, m), 4.05, 4.90 (2H, ABq, $J = 12$ Hz), 4.60 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 5.12 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.75 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 6.70-6.98 (3H, m).

LC/EM (ES +): 752 (M+H+)

IR (KBr) cm^{-1} : 3308, 1779, 1669, 1593, 1537, 1489, 1447

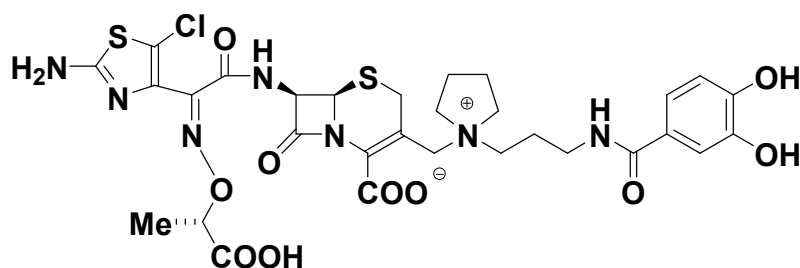
Análisis elemental para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{ClN}_7\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 1.9\text{H}_2\text{O}$

Calculado: C, 45.44; H, 4.54; Cl, 5.01; N, 12.88 (%)

5 Encontrado: C, 45.82; H, 4.84; Cl, 4.51; N, 12.45 (%)

EJEMPLO 26

Compuesto (I-26)



Fórmula 103

10 ^1H -RMN (DMSO-d_6) $\delta(\text{delta})$: 1.43 (3H, d, $J = 7.2\text{ Hz}$), 1.78-2.16 (6H, m), 2.93-3.82 (10H, m), 3.82, 5.03 (2H, ABq, $J = 14.1\text{ Hz}$), 4.60 (1H, q, $J = 7.2\text{ Hz}$), 4.74 (1H, d, $J = 4.8\text{ Hz}$), 5.54 (1H, dd, $J = 4.8, 8.4\text{ Hz}$), 6.71 (1H, d $J = 8.1\text{ Hz}$), 6.30-6.40 (2H, m).

LC/EM (ES +): 752 (M+H+)

IR (KBr) cm^{-1} : 3311, 1777, 1595, 1540, 1512, 1457

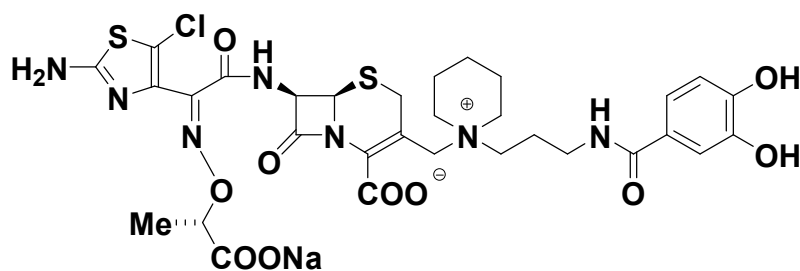
15 Análisis elemental para $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{ClN}_7\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$

Calculado: C, 45.10; H, 4.90; Cl, 4.59; N, 12.59 (%)

Encontrado: C, 45.20; H, 4.93; Cl, 4.45; N, 12.30 (%)

EJEMPLO 27

Compuesto (I-27)



20

Fórmula 104

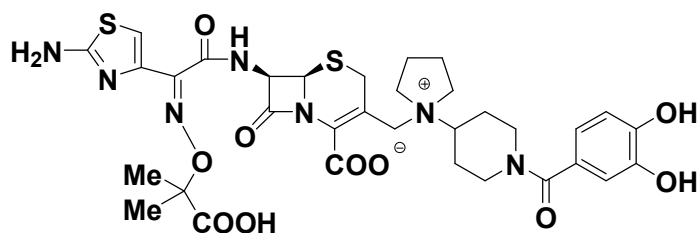
^1H -RMN (D_2O) $\delta(\text{delta})$: 1.29 (3H, d, $J = 6.9\text{ Hz}$), 1.33-1.97 (8H, m), 2.88-3.90 (11H, m), 4.38-4.67 (2H, m), 4.76 (1H, d, $J = 5.1\text{ Hz}$), 5.50 (1H, d, $J = 5.1\text{ Hz}$), 6.65 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 6.98-7.17 (2H, m).

LC/EM (ES +): 766 (M+H+)

25 IR (KBr) cm^{-1} : 3929, 1776, 1594, 1543, 1447, 1397

EJEMPLO 28

Compuesto (I-28)



Fórmula 105

^1H -RMN (DMSO- d_6) $\delta(\text{delta})$: 1.43 (3H, s), 1.46 (3H, s), 1.50-2.22 (8H, m), 2.60-4.30 (11H, m), 3.95, 5.01 (2H, ABq, J = 12.9 Hz), 5.17 (1H, b, J = 4.8 Hz), 5.73 (1H, dd, J = 4.8, 7.8), 6.60-6.97 (4H, m), 7.27 (2H, bs), 9.49 (1H, bs).

5 LC/EM (ES +): 758 (M+H+)

IR (KBr) cm^{-1} : 3196, 1778, 1590, 1530, 1444

Análisis elemental para $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$

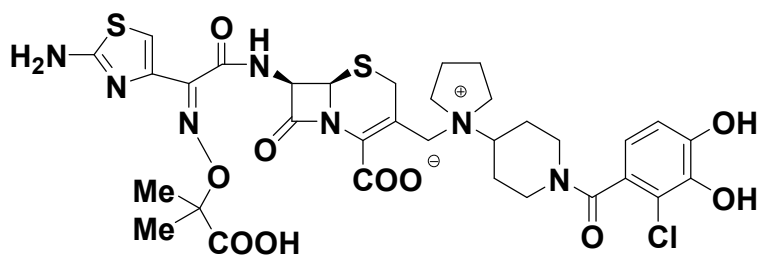
Calculado: C, 47.97; H, 5.51; N, 12.24 (%)

Encontrado: C, 48.28; H, 5.65; N, 11.94 (%)

10

EJEMPLO 29

Compuesto (I-29)



Fórmula 106

^1H -RMN (DMSO- d_6) $\delta(\text{delta})$: 1.44 (3H, s), 1.46 (3H, s), 1.30-2.33 (6H, m), 2.60-4.06 (11H, m), 4.44-4.72 (1H, m), 4.83-5.03 (1H, m), 6.47-6.88 (3H, m), 7.28 (2H, bs).

15

LC/EM (ES +): 792 (M+H+)

IR (KBr) cm^{-1} : 3302, 2970, 1773, 1606, 1532, 1445

Análisis elemental para $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{ClN}_7\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 4.8\text{H}_2\text{O}$

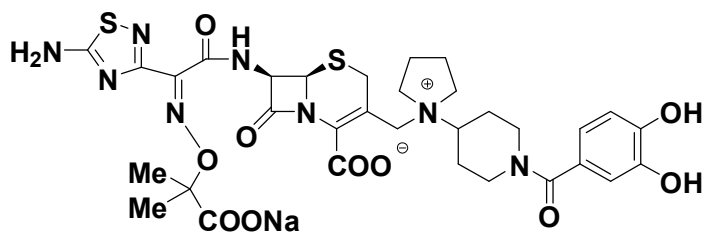
Calculado: C, 45.23; H, 5.63; Cl, 4.10; N, 10.89; S, 7.08 (%)

Encontrado: C, 45.10; H, 5.46; Cl, 4.03; N, 11.16; S, 7.30 (%)

20

EJEMPLO 30

Compuesto (I-30)



Fórmula 107

^1H -RMN (D_2O) $\delta(\text{delta})$: 1.34 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.52-2.29 (8H, m), 2.68-3.80 (11H, m), 3.88, 4.53 (2H, ABq, J = 68

25

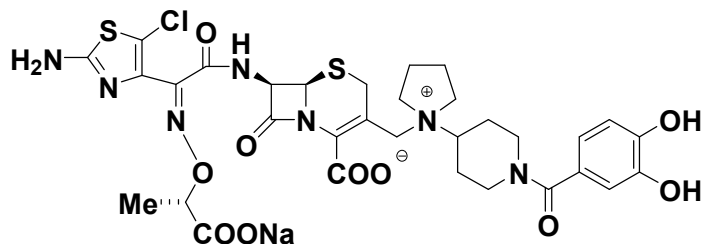
13.8 Hz), 5.17 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.71 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.60-6.82 (3H, m).

LC/EM (ES +): 759 (M+H+)

IR (KBr) cm^{-1} : 3309, 1772, 1588, 1526, 1448

EJEMPLO 31

Compuesto (I-31)



Fórmula 108

^1H -RMN (D_2O) δ (delta): 1.30 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.55-2.28 (8H, m), 2.63-4.10 (11H, m), 4.38-4.62 (2H, m), 5.17, d, J = 4.8 Hz, 5.72 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.63-6.82 (3H, m).

10 LC/MS (ES+): 778 (M+H+)

IR (KBr) cm^{-1} : 3292, 1773, 1589, 1446, 1374;

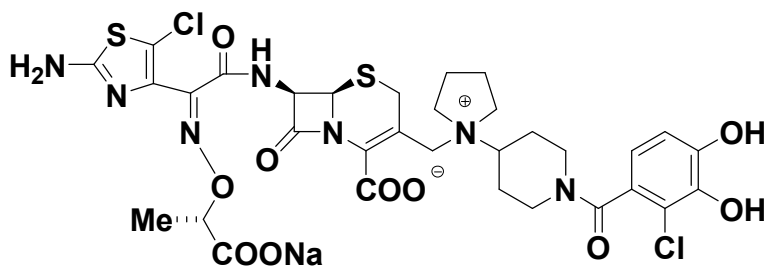
Análisis elemental para $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{ClN}_7\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}\cdot 7.5\text{H}_2\text{O}$;

Calculado: C, 41.33; H, 5.86; Cl, 3.53; N, 10.31 (%);

Encontrado: C, 41.09; H, 5.39; Cl, 3.79; N, 10.48 (%).

EJEMPLO 32

Compuesto (I-32)



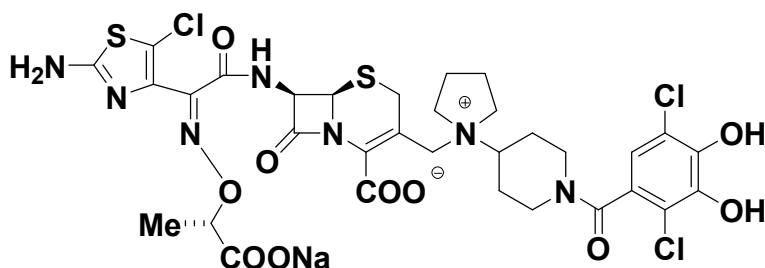
Fórmula 109

LC/EM (ES+): 812 (M+H+)

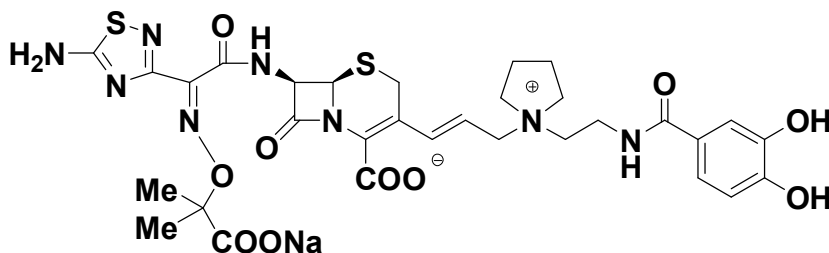
20 IR (KBr) cm^{-1} : 3313, 1772, 1599, 1541, 1449.

EJEMPLO 33

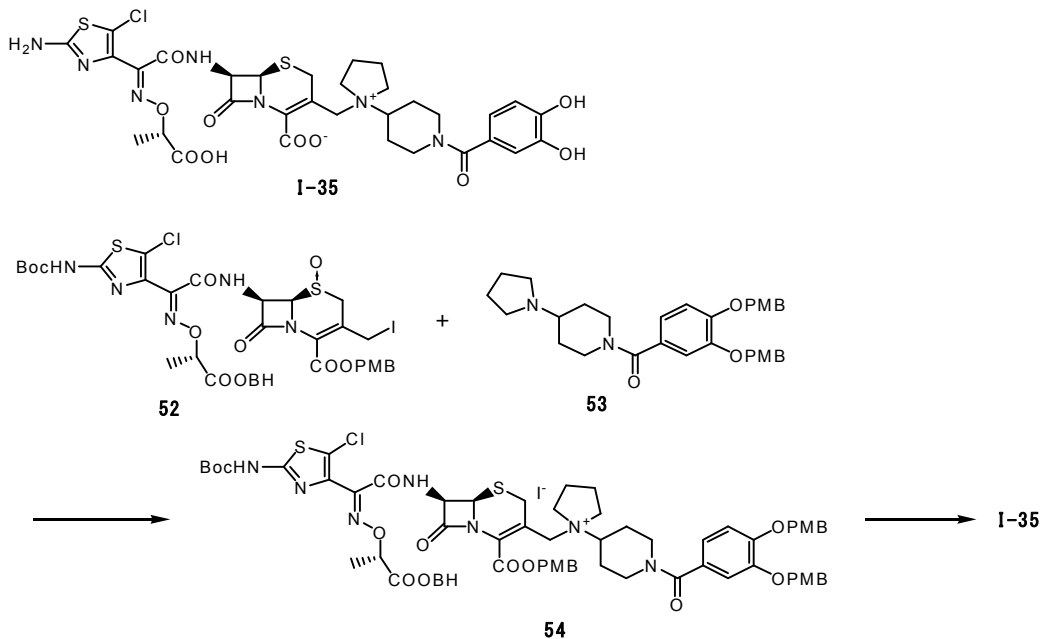
Compuesto (I-33)



Fórmula 110

LC/EM (ES +): 845 (M+H⁺)IR (KBr) cm⁻¹: 3315, 1769, 1597, 1540.**EJEMPLO 34****Compuesto (I-34)**

Fórmula 111

LC/EM (ES +): 745 (M+H⁺)IR (KBr) cm⁻¹: 3305, 1770, 1673, 1589, 1521**EJEMPLO 35****Síntesis del compuesto (I-35)**

Fórmula 112

Etapas (1): Compuesto 52 + Compuesto 43 → Compuesto 54

- 15 Compuesto 52 (3.65 g, 3.58 mmol) y el compuesto 53 (1.90 g, 3.58 mmol) se disuelven en dimetilformamida (10 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. A la solución de reacción se añade DMF (30 ml), posteriormente se enfría a -40°C y, después se añade yoduro de potasio (4.16 g, 25.06 mmol) seguido de AcCl (1.022 ml, 14.32 mmol). Después de agitar durante 1 hora con enfriamiento con hielo, la solución de reacción se vierte a la solución mezcla de acetato de etilo y solución acuosa NaHSO₃. La capa orgánica se separa, se lava con
- 20 agua, se seca, y después se evapora para producir el compuesto 54 como un polvo. El compuesto 54 resultante se usa para la siguiente reacción sin purificación.

Etapas (2): Compuesto 54 → compuesto (I-35)

Compuesto 54 (3.58 mmol) se disuelve en cloruro de metileno (20 ml) y anisol (3.9 ml), seguido de un enfriamiento a -30°C . Solución 2M de AlCl_3 -nitrometano (17.9 ml, 35.8 mmol) se añadió a continuación, posteriormente se agita durante 30 minutos. A la solución de reacción después se añade $i\text{-Pr}_2\text{O}$ (40 ml), seguido por el ácido clorhídrico 2M, luego de agitar durante 5 minutos. Como resultado, el depósito de grasa precipita. La solución sobrenadante se separa por decantación, y luego ácido clorhídrico diluido y MeCN se añaden al depósito para disolverse. Resina HP-20SS se añadió a la solución, seguido por la concentración, y después se somete a cromatografía de columna HP-20SS, luego se eluye con agua-acetonitrilo. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentran en vacío, y después se liofiliza para producir el compuesto (I-35) en forma de polvo (180 mg, 6% de rendimiento).

Compuesto (I-35)

^1H -RMN (D_2O) δ (delta): 1.43 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.60-2.19 (8H, m), 2.80-3.62 (9H, m), 3.42, 3.75 (2H, Abq, $J = 15.6$ Hz), 3.95, 4.98 (2H, ABq, $J = 12.9$ Hz), 4.61 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.14 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.71 (1H, dd, $J = 4.8, 8.4$ Hz), 6.45 (1H, m), 6.71 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.86 (1H, s), 7.43 (2H, bs), 9.32-9.68 (3H, m).

EM (ESI): 778^+ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

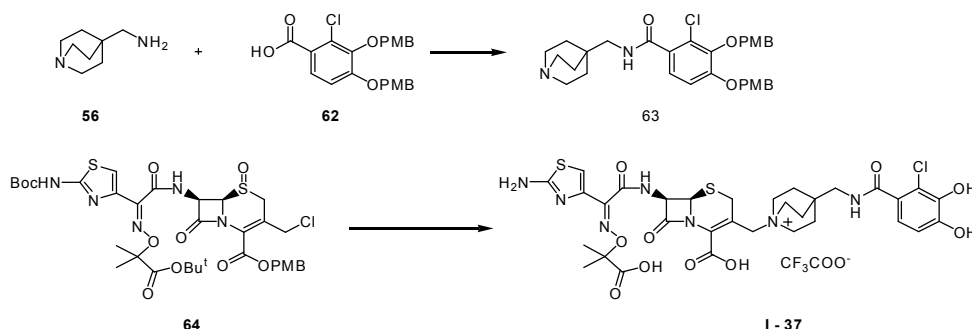
Análisis elemental para $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Cl}_1 \cdot 5.5\text{H}_2\text{O}$

Calculado: C, 43.81; H, 5.40; N, 11.18; S, 7.31; Cl, 4.04 (%)

Encontrado: C, 43.78; H, 5.26; N, 11.29; S, 7.39; Cl, 3.93 (%)

EJEMPLO 37

Síntesis del compuesto (I-37)



Fórmula 113

Etapa (1): Compuesto 62 $\rightarrow$ compuesto 63

A una solución de compuesto 62 (1.72 g, 4.0 mmol) en dimetilformamida (7 ml), bajo enfriamiento con hielo con agitación, se añade 1-hidroxibenzotriazol (595 mg, 4.40 mmol) y sal de ácido clorhídrico de etildimetilaminopropilcarbodiimida (843 mg, 4.40 mmol). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, la solución de reacción se enfría con hielo nuevamente, una solución del compuesto 56 (1.03 g, 7.37 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se añade a lo largo de 5 minutos. Después de la agitación a la misma temperatura durante 4 horas, el solvente se evapora bajo presión reducida. El residuo se vierte en agua helada (30 ml), y después se ajusta el pH a 10 con 20% de solución de carbonato de sodio acuoso. La precipitación se filtra, y después se seca en vacío para producir el compuesto 63 (1.99 g, 90% de rendimiento).

Compuesto 63

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ (delta): 1.49 (6H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.95 (6H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.26 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.95 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.36 (1H, t, 6.3 Hz), 6.82-6.96 (5H, m), 7.25 (1H, s), 7.31-7.36 (4H, m), 7.47 (1H, d, $J = 8.7$ Hz).

Etapa (2): Compuesto 64 $\rightarrow$ compuesto (I-37)

A una solución del compuesto 64 (637 mg, 0.8 mmol) en dimetilformamida (2.0 ml) se añade compuesto 63 (507 mg, 0.92 mmol) y bromuro de sodio (165 mg, 1.6 mmol) bajo enfriamiento con hielo. La solución de reacción se agita durante 3 horas en un baño de agua a 15°C y a continuación dimetilformamida (4 ml) se añade, y posteriormente se enfría a -40°C . A -40°C tribromuro de fósforo, (151 μl , 1.6 mmol) después se añade, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. La solución de reacción se vierte en un 5% de salmuera (100 ml), luego de agitar durante 15 minutos, y después la precipitación se filtra. El residuo del filtro después se seca en vacío para obtener un sólido de color pardo claro. Una solución de este sólido en cloruro de metileno (4 ml) se añadió a una solución de TFA (7.0 ml) con anisol (746 ml) bajo enfriamiento con hielo con agitación. Esta solución de reacción se agita a

temperatura ambiente durante 1.5 horas, y luego TFA se evapora a presión reducida, mientras que mantiene la temperatura del baño de agua a 25°C o menos. El residuo se añade en diisopropiléter (80 ml) bajo enfriamiento con hielo, con agitación, seguido de filtración de la precipitación. El residuo se concentra en vacío para producir el compuesto (I-37) (808 mg, 69% de rendimiento) en forma de polvo.

5 Compuesto (I-37)

^1H -RMN (D_2O) δ (delta): 1.48 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.95 (6H, brs), 3.32-3.51 (9H, m), 3.88 (2H, m), 4.60 (1H, d, J = 13.5 Hz), 5.35 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.86 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.73 (1H, d, J = 8.4 Hz).

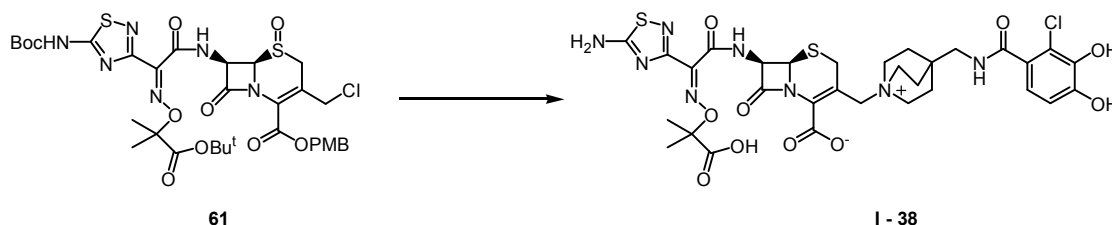
Análisis elemental para $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{ClF}_3\text{N}_7\text{O}_{12}\text{S}_2 \cdot 4.0 \text{H}_2\text{O} \cdot 0.4\text{CF}_3\text{COOH} \cdot 0.3(\text{C}_3\text{H}_7\text{OC}_3\text{H}_7)$.

Calculado: C, 42.19; H, 4.39; N, 9.01; S, 5.54; Cl, 3.53; F, 7.91 (%).

10 Encontrado: C, 42.24; H, 4.80; N, 9.42; S, 6.16; Cl, 3.41; F, 7.67 (%).

EJEMPLO 38

Síntesis del compuesto (I-38)



Fórmula 114

15 Etapa (1): Compuesto 61 → compuesto (I-38)

A una solución del compuesto 61 (675 mg, 0.8 mmol) en dimetilformamida (2.0 ml) se añade el compuesto 63 (485 mg, 0.88 mmol) y bromuro de sodio (165 mg, 1.6 mmol) bajo enfriamiento con hielo. La solución de reacción se agita durante 3 horas en un baño de agua a 15°C, y después dimetilformamida (4 ml) se añade al mismo, y posteriormente se enfría a -40°C. A -40°C tribromuro de fósforo, (151 μl , 1.6 mmol) después se añade a esto, seguido por agitación a la misma temperatura durante 1 hora. La solución de reacción se vierte en un 5% de salmuera (100 ml), después se agita durante 15 minutos, y luego la precipitación se filtra. El residuo del filtro se seca en vacío para producir un sólido de color pardo claro. Una solución de este sólido en cloruro de metileno (4 ml) se añade a una solución de TFA (7.0 ml) con anisól (738 μl , 6.76 mmol) bajo enfriamiento con hielo con agitación. Esta solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas, y luego TFA se evapora bajo presión reducida, mientras se mantiene la temperatura del baño de agua a 25°C o menos. El residuo se añade en diisopropiléter (80 ml) bajo enfriamiento con hielo, con agitación, seguido de filtración de la precipitación. Este sólido se seca, se disuelve en carbonato ácido de sodio acuoso, y después se somete a cromatografía de columna de ODS, seguida de elución del compuesto deseado con agua-acetonitrilo. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentran en vacío, y luego la solución concentrada se liofiliza para producir un polvo (264 mg). Este polvo se disuelve en agua/acetonitrilo/HCl 0.1M. HP20SS se añade a esto, se concentra y luego se somete a cromatografía de columna HP eluyendo el compuesto deseado con agua-acetonitrilo. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron en vacío, y después la solución concentrada se liofiliza para producir el compuesto (I-38) (100 mg, 13% de rendimiento) en forma de polvo.

Compuesto (I-38)

35 ^1H -RMN (D_2O) δ (delta): 1.52 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.94 (6H, t, J = 7.5 Hz), 3.34-3.51 (9H, m), 3.85-3.91 (2H, m), 4.58 (1H, d, J = 13.5 Hz), 5.35 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.88 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.4 Hz).

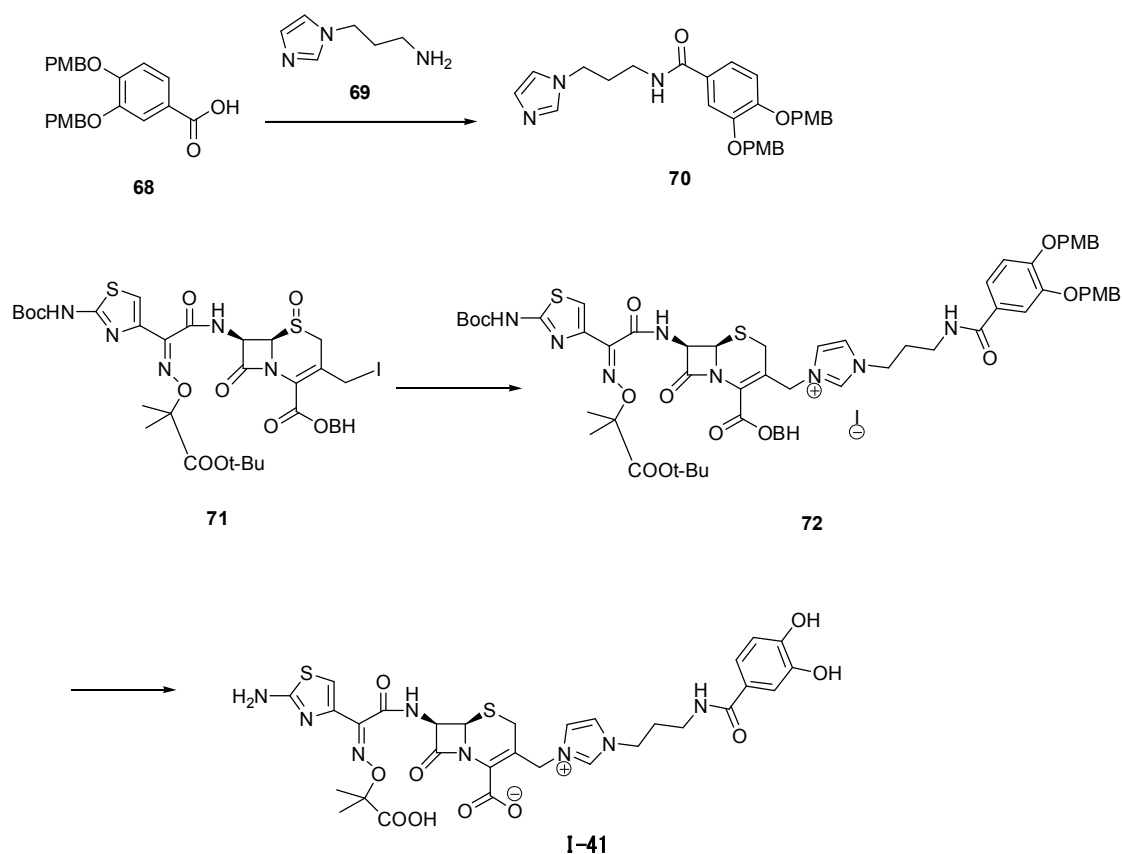
Análisis elemental para $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{ClN}_8\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 4.9 \text{H}_2\text{O}$.

Calculado: C, 43.07; H, 5.30; N, 12.89; S, 7.06 (%).

40 Encontrado: C, 42.92; H, 5.30; N, 12.92; S, 7.39 (%).

EJEMPLO 41

Síntesis del compuesto (I-41)



Fórmula 115

Etapla (1): Compuesto 68 → compuesto 70

5 Compuesto 68 (1.58 g, 4.00 mmol) se disuelve en diclorometano (30 ml) y, después se añade el compuesto 69 (0.48 ml, 4.00 mmol) y WSCD·HCl (920 mg, 4.80 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de añadir agua, la capa orgánica se lava con agua, se lava con salmuera saturada, y luego se seca sobre sulfato de magnesio, posteriormente se evapora el solvente bajo presión reducida. Éter dietílico se añade al residuo resultante, y después se filtra para producir el compuesto 70 como un polvo incoloro (1.71 g, 85% de rendimiento).

Compuesto 70

10 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (delta): 2.09 (2H, m), 3.43 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.03 (2H, t, J = 6.9 Hz), 5.09 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.28 (1H, t, J = 6.5 Hz), 6.86-6.91 (5H, m), 6.96 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.31-7.36 (4H, m), 7.45-7.50 (2H, m).

Etapla (2): Compuesto 71 → compuesto (I-41)

15 Compuesto 71 (934 mg, 1.00 mmol) se disuelve en dimetilformamida (2 ml), y después se añade el compuesto 70 (0.48 ml, 4.00 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Se añade dimetilformamida (6 ml), y después la solución de reacción se enfrió a -40°C. Posteriormente, el yoduro de potasio (1.16 g, 7.00 mmol) y cloruro de acetilo (0.357 ml, 5.00 mmol) se añaden, y la mezcla se deja calentar hasta 0°C durante 1 hora y además agitación a 0°C durante 1 hora. Acetato de etilo y una solución acuosa NaHSO₄ se añade. La capa orgánica se lava con agua, se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y después se concentra en vacío para producir compuesto 72 en forma de polvo.

20 El compuesto 72 crudo descrito anteriormente (1.42 g) se disuelve en cloruro de metileno (15 ml) y anisol (1.1 ml), y posteriormente se enfría a -25 ° C. Se añade solución 2M de AlCl₃-nitrometano (5.0 ml), seguido por la agitación a temperatura entre -25°C y -5°C durante 1 hora. La solución de reacción se transfiere a continuación a una solución de HCl 1N-MeCN (1:1) a 0°C. Diisopropiléter se añade, seguido por la separación, y extracción. A la capa acuosa se añade resina HP-20SS, y después acetonitrilo se evapora bajo presión reducida. La solución mezclada se somete a cromatografía de columna HP-20SS eluyendo el compuesto deseado con acetonitrilo-agua. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se colectan, y después se concentran en vacío. La solución concentrada se liofiliza para proporcionar el compuesto (I-41) como un polvo (470 mg, 60% de rendimiento).

Compuesto (I-41)

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (delta): 1.42 (6H, br), 2.05 (2H, br), 3.17-4.20 (6H, m), 4.87 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 5.03 (1H, m), 5.15 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 5.71 (1H, m), 6.71 (1H, s), 6.77 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.28 (3H, br), 7.76 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.27 (1H, br), 9.28 (1H, s), 9.52 (1H, br).

EM (ESI): 729 + (M+H) +

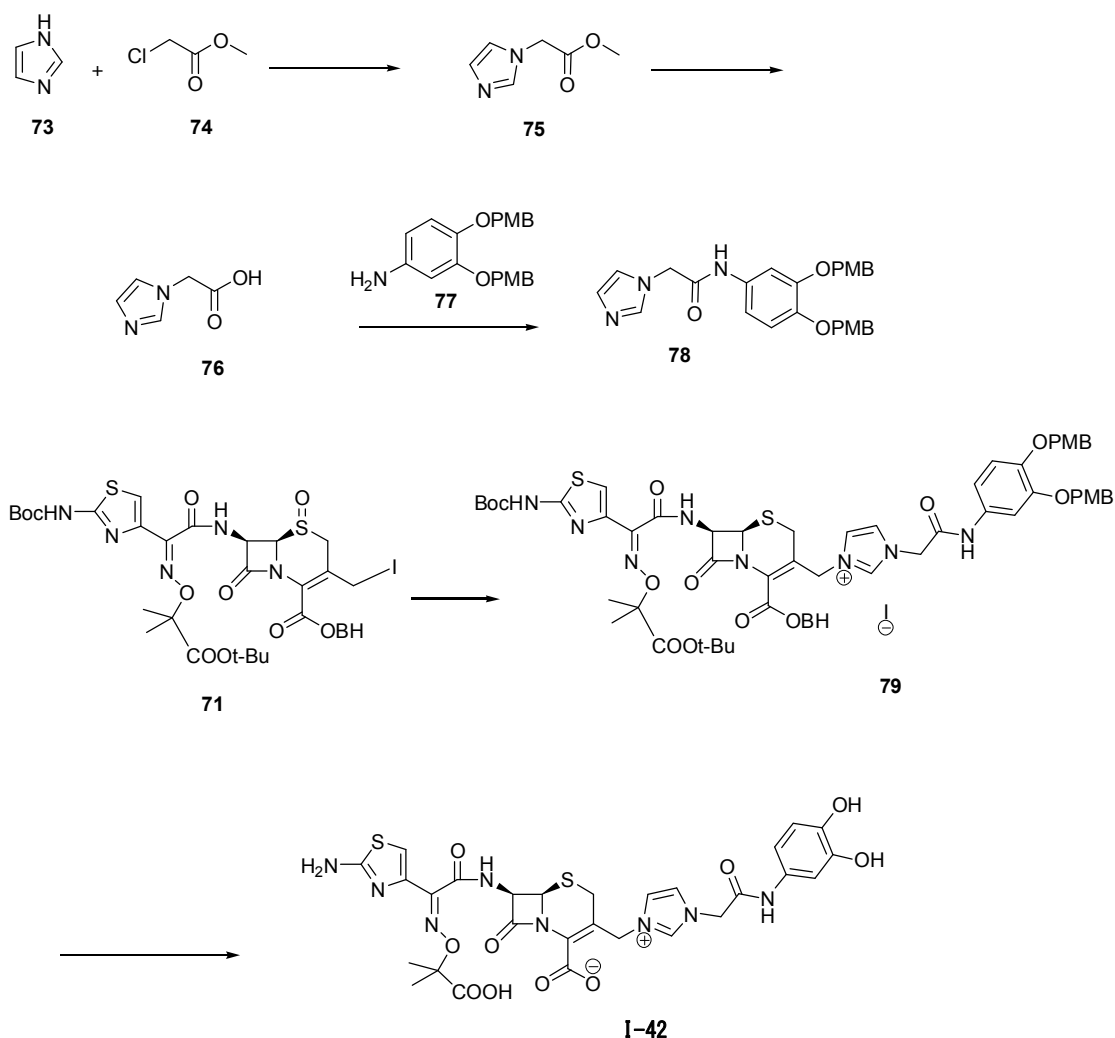
5 Análisis elemental para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 3.0\text{H}_2\text{O}$.

Calculado: C, 45.88; H, 4.78; N, 14.55; S, 8.44 (%).

Encontrado: C, 46.03; H, 4.89; N, 14.31; S, 8.19 (%).

EJEMPLO 42

Síntesis del compuesto (I-42)



Fórmula 116

Etapas (1): Compuesto 73 + Compuesto 74 → Compuesto 75 → compuesto 76

Al compuesto 73 (2.04 g, 30.0 mmol) se añade tolueno (8 ml), dimetilformamida (0.8 ml), yoduro de potasio (199 mg, 1.2 mmol) y carbonato de potasio (3.73 g, 27 mmol), posteriormente agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la solución de reacción se añade compuesto 74 (3.94 ml, 45 mmol), seguido de agitación a 65°C durante 2 horas. Acetato de etilo y agua se añaden a la solución de reacción. La capa orgánica se lava con agua, se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y después se concentra en vacío para producir el compuesto 75 (3.28 g).

Al compuesto 75 (3.28 g, 23.4 mmol) se añade agua (10 ml), seguido por calentamiento a reflujo durante 5 horas. La solución de reacción se concentra, seguido por la adición de metanol al mismo, y después la filtración produce el

compuesto 76 (3.28 g).

Compuesto 76

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (delta): 4.82 (2H, s), 6.89 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.63 (1H, s).

Etapa (2): Compuesto 76 + compuesto 77 $\rightarrow$ compuesto 78

- 5 Al compuesto 76 (126 mg, 1.0 mmol) se añade diclorometano (4 ml), compuesto 77 (365 mg, 1.00 mmol), y WSCD $\cdot$ HCl (249 mg, 1.30 mmol), seguido de agitación a 0°C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 1 hora. Dimetilformamida (2 ml) se añade, posteriormente se agita durante 1 hora, y después se concentra en vacío para evaporar el diclorometano. Dimetilformamida (2 ml) se añade, y después se deja reposar durante 3 días. Diclorometano y agua después se añaden. La capa orgánica se lava con agua, se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio, y después se filtra para producir el compuesto 78 (390 mg, 58% de rendimiento, potencia 70%).

Etapa (3): Compuesto 71 + compuesto 78 $\rightarrow$ compuesto 79 $\rightarrow$ compuesto (I-42)

- 15 Compuesto 71 (538 mg, 0.58 mmol) se disuelve en dimetilformamida (2 ml), y después el compuesto 78 (390 mg, 0.58 mmol, 70% potencia) se añade a esto, seguido de agitación a 0°C durante 2 horas y después a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añade dimetilformamida (6 ml), y después la solución de reacción se enfría a -40°C. Posteriormente, se añade yoduro de potasio (670 mg, 4.04 mmol) y cloruro de acetilo (0.206 ml, 2.88 mmol), seguido por la agitación a -40°C durante 30 minutos y además a 0°C durante 1 hora. Se añade acetato de etilo y una solución acuosa NaHSO₄. La capa orgánica se lava con agua, se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y después se concentra en vacío para producir compuesto 79 como un polvo.
- 20 El compuesto crudo 79 descrito anteriormente se disuelve en cloruro de metileno (10 ml) y anisol (0.63 ml), seguido de un enfriamiento a -30 ° C. Se añade solución 2M AlCl₃-nitrometano (2.89 ml) a esto, posteriormente la agitación a temperatura entre -30°C y -10°C durante 1 hora. La solución de reacción se transfiere a una solución de HCl 1N:MeCN (1:1) a 0°C. Se añade diisopropiléter, y después la solución se separa. Resina HP-20SS se añade a la capa acuosa, y después acetonitrilo se evapora bajo presión reducida. La solución mezclada se somete a cromatografía de columna HP-20SS, después de la elución del compuesto deseado con acetonitrilo-agua. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se recogen, y después se concentran en vacío. La solución concentrada se liofiliza para producir el compuesto (I-42) como un polvo (70 mg, 17% de rendimiento).

Compuesto (I-42)

- 30 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (delta): 1.42 (6H, d, J = 5.6 Hz), 2.91-3.91 (2H, m), 4.77 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.99 (1H, m), 5.11 (2H, br), 5.20 (1H, d, J = 13.6 Hz), 5.66 (1H, m), 6.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.64 (1H, s), 6.74 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.04 (1H, s), 7.20 (1H, br), 7.63 (1H, s), 7.91 (1H, s), 9.29 (1H, s), 9.50 (1H, br), 10.4 (1H, s).

EM (ESI): 701⁺ (M+H)⁺.

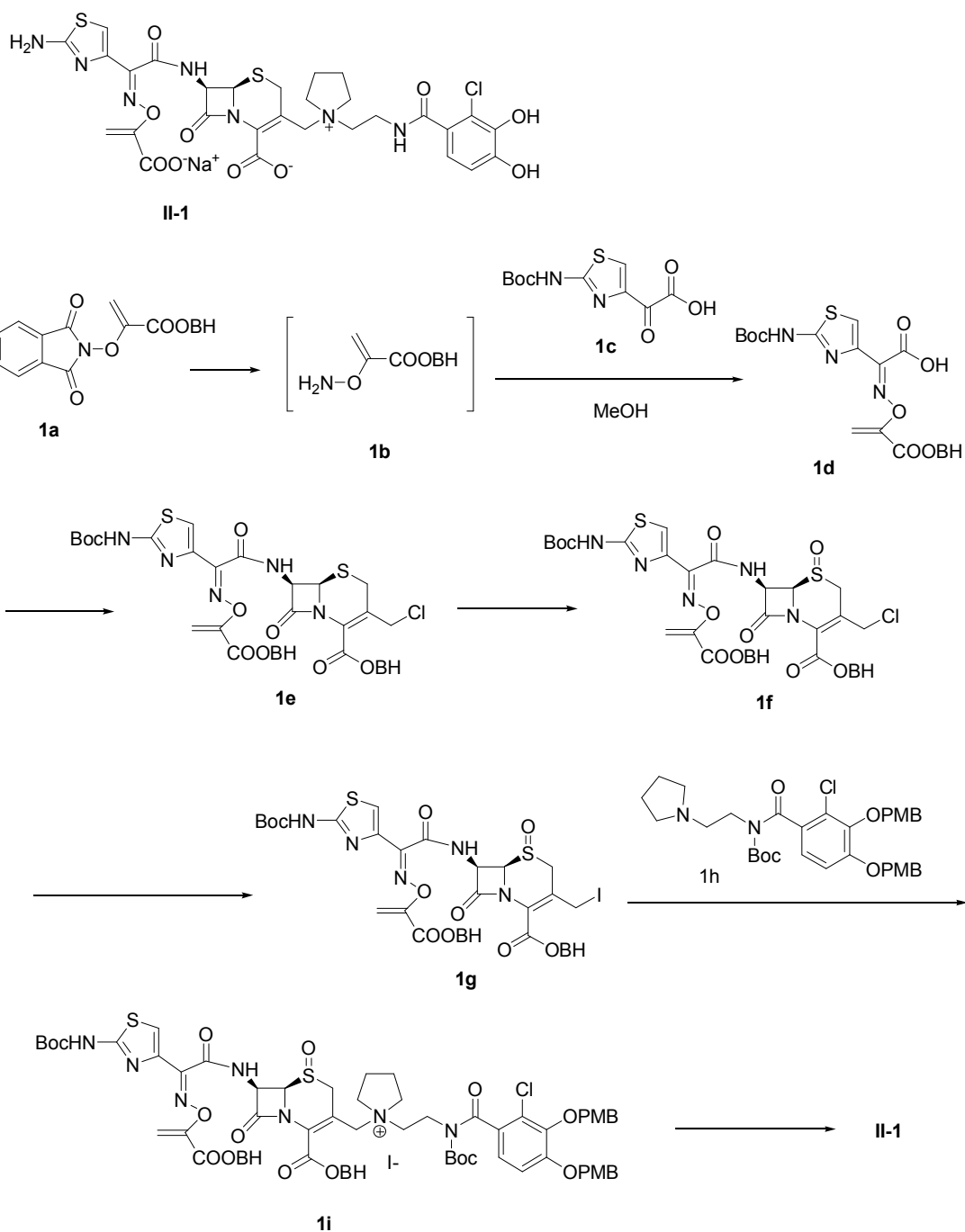
Análisis elemental para C₂₈H₂₈N₈O₁₀S₂ $\cdot$ 4.4H₂O.

Calculado: C, 43.02; H, 4.53; N, 14.33; S, 8.50 (%).

- 35 Encontrado: C, 43.12; H, 4.76; N, 14.37; S, 8.22 (%).

EJEMPLO 43

Síntesis del compuesto (II-1)



Fórmula 117

Etapa (1): Compuesto 1a → compuesto 1d

5 Compuesto 1a (3 g, 7.51 mmol) se disuelve en cloruro de metileno (30 ml), seguido por enfriamiento a -30°C , y después metilhidrazina (0.402 ml, 7.51 mmol) se añade a esto, posteriormente la agitación durante 40 minutos. La solución de reacción se filtra, y después al filtrado se añade metanol (15 ml), seguido por el compuesto 1c (2.045 g, 7.51 mmol), posteriormente se agita. La solución de reacción se concentró en vacío, y después el residuo se purifica

10 agua, seguida por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lava con agua purificada, se lava con salmuera saturada, y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El sulfato de magnesio se elimina por filtración, y después se evapora el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto 1d como una sustancia aceitosa color amarillo (3.96 g, 100% de rendimiento.).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (delta): 7.40 a 7.13 (10H, m), 6.86 (1H, s), 5.71-5.56 (2H, m), 1.11 (9H, s).

Etapa (2): Compuesto 1d → compuesto 1e

Sal de ácido clorhídrico (3.41 g, 7.56 mmol) de 7-amino-3-clorometil-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo se suspende en acetato de etilo (40 ml), y después el compuesto 1d se añade a esto, y posteriormente se enfría a -40°C. A la solución de reacción se añade diclorofosfato de fenilo (1.356 ml, 9.08 mmol), y después se añade gota a gota N-metilmorfolina (2.459 ml, 22.69 mmol), seguido por agitación a -40°C. A la solución de reacción después se añade a la solución acuosa de ácido succínico al 10%. La capa orgánica se separa, se lava con carbonato ácido de sodio al 5% acuoso, se lava con agua purificada, y después se lava con salmuera saturada. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, y después sulfato de magnesio se elimina por filtración. El solvente se evapora bajo presión reducida, y después el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para producir 1e como una sustancia aceitosa amarilla (3.65 g, 49% de rendimiento).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (delta): 7.46-7.20 (21H, m), 6.93 (1H, s), 6.92 (1H, s), 5.89 (1H, dd, J = 9.2, 5.0 Hz), 5.87 (1H, d, J = 1.8 Hz), 5.63 (1H, d, J = 1.8 Hz), 4.87 (1H, d, J = 5.0 Hz), 4.47 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.29 (1H, d, J = 11.1 Hz), 3.42 (1H, d, J = 18.5 Hz), 3.23 (1H, d, J = 18.8 Hz), 1.52 (9H, s).

Etapas (3): Compuesto 1e → Compuesto 1f

Compuesto 1e (3.67 g, 3.71 mmol) se disuelve en cloruro de metileno (40 ml), y posteriormente se enfría a -30°C. Se añade ácido m-cloroperbenzoico al 65% (0.984 g, 3.71 mmol), seguido por la agitación durante 80 minutos. Solución acuosa de sulfito ácido de sodio al 1% (40 ml) se añade, y después la capa orgánica se separa. La capa orgánica se lava con carbonato ácido de sodio al 5% acuoso, se lava con agua purificada, se lava con salmuera saturada, y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El sulfato de magnesio se elimina por filtración, y después se evapora el solvente bajo presión reducida. El residuo resultante se somete a cromatografía en gel de sílice para producir el compuesto 1f como una sustancia aceitosa amarilla (2.67 g, 77% de rendimiento).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (delta): 7.49-7.26 (24H, m), 6.94 (1H, s), 6.89 (1H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.8, 4.7 Hz), 5.75 (1H, d, J = 2.0 Hz), 5.57 (1H, d, J = 2.0 Hz), 5.29 (1H, br s), 4.88 (1H, d, J = 12.4 Hz), 4.13-4.10 (1H, m), 3.37 (1H, d, J = 18.6 Hz), 2.81 (1H, d, J = 19.7 Hz), 1.52 (9H, s).

Etapas (4): Compuesto 1f → Compuesto 1g

Compuesto 1f (2.67 g, 2.85 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (25 ml), y después se desgasifica bajo condición de campo de luz. Bajo atmósfera de nitrógeno, a la solución de reacción después se añade yoduro de potasio (1.28 g, 8.55 mmol), posteriormente se agita. A la solución de reacción después se añade una solución acuosa del 4% sulfito ácido de sodio (25 ml), seguido por la extracción de la capa acuosa con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lava con agua purificada, se lava con salmuera saturada, y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El sulfato de magnesio se elimina por filtración, y después se evapora el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto 1g como una sustancia aceitosa amarilla.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (delta): 7.50-7.26 (36H, m), 6.98 (1H, s), 6.90 (1H, s), 6.12 (1H, dd, J = 9.5, 4.6 Hz), 5.73 (1H, d, J = 1.9 Hz), 5.54 (1H, d, J = 1.9 Hz), 5.28 (1H, br s), 4.74 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.10-4.04 (1H, m), 3.30 (1H, d, J = 17.2 Hz), 2.96 (1H, d, J = 18.1 Hz), 1.59-1.47 (9H, m).

Etapas (5): Compuesto 1g → Compuesto 1i → Compuesto (II-1)

Compuesto 1g (1.12 g, 1 mmol) se disuelve en dimetilacetamida (3 ml), y después el compuesto 1h (659 mg, 1 mmol) se añade a esto, posteriormente la agitación a temperatura ambiente durante cinco horas y media. A la solución de reacción se añade agua purificada, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua purificada, se lava con salmuera saturada, y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El sulfato de magnesio se elimina por filtración, y después se evapora el solvente bajo presión reducida para dar el compuesto 1i.

Entonces, el compuesto 1i se disuelve en cloruro de metileno (15 ml), y posteriormente se enfría a -50°C. A la solución de reacción se añade después tribromuro de fósforo (0.189 ml, 2 mmol), seguido por agitación a -50°C durante 1 hora. Anisol (1.09 ml, 10 mmol) y 2 mol/l de solución de cloruro de aluminio/nitrometano (5 ml, 10 mmol) después se añade a esto, seguido por la agitación a 0°C. A la solución de reacción después se añade agua purificada (30 ml) y diisopropiléter (50 ml). A la solución de reacción se añade acetonitrilo y ácido clorhídrico 2N, y después la precipitación se disuelve, posteriormente la capa acuosa se separa. La capa orgánica se extrae con una solución mezclada de agua/acetonitrilo/ácido clorhídrico diluido, y después la capa acuosa combinada es resina HP20SS, seguida por la concentración. La suspensión concentrada se somete a cromatografía de columna HP20SS/ODS, posteriormente se eluye con agua-acetonitrilo. Una solución acuosa de hidróxido de sodio 0.2 N se utiliza por fracciones que contienen el compuesto deseado para obtener una sal de sodio, y después se concentra en vacío. La solución concentrada se liofiliza para obtener el compuesto (II-1) como un polvo (245 mg, 32% de rendimiento).

EM (m+1) = 736.00

Análisis elemental para C₂₉H₂₉Cl₁N₇O₁₀S₂Na₁(H₂O)_{4.5}(NaHCO₃)_{1.1}.

Calculado: C, 38.81; H, 4.23; Cl, 3.81; N, 10.52; S, 6.88; Na, 5.18.

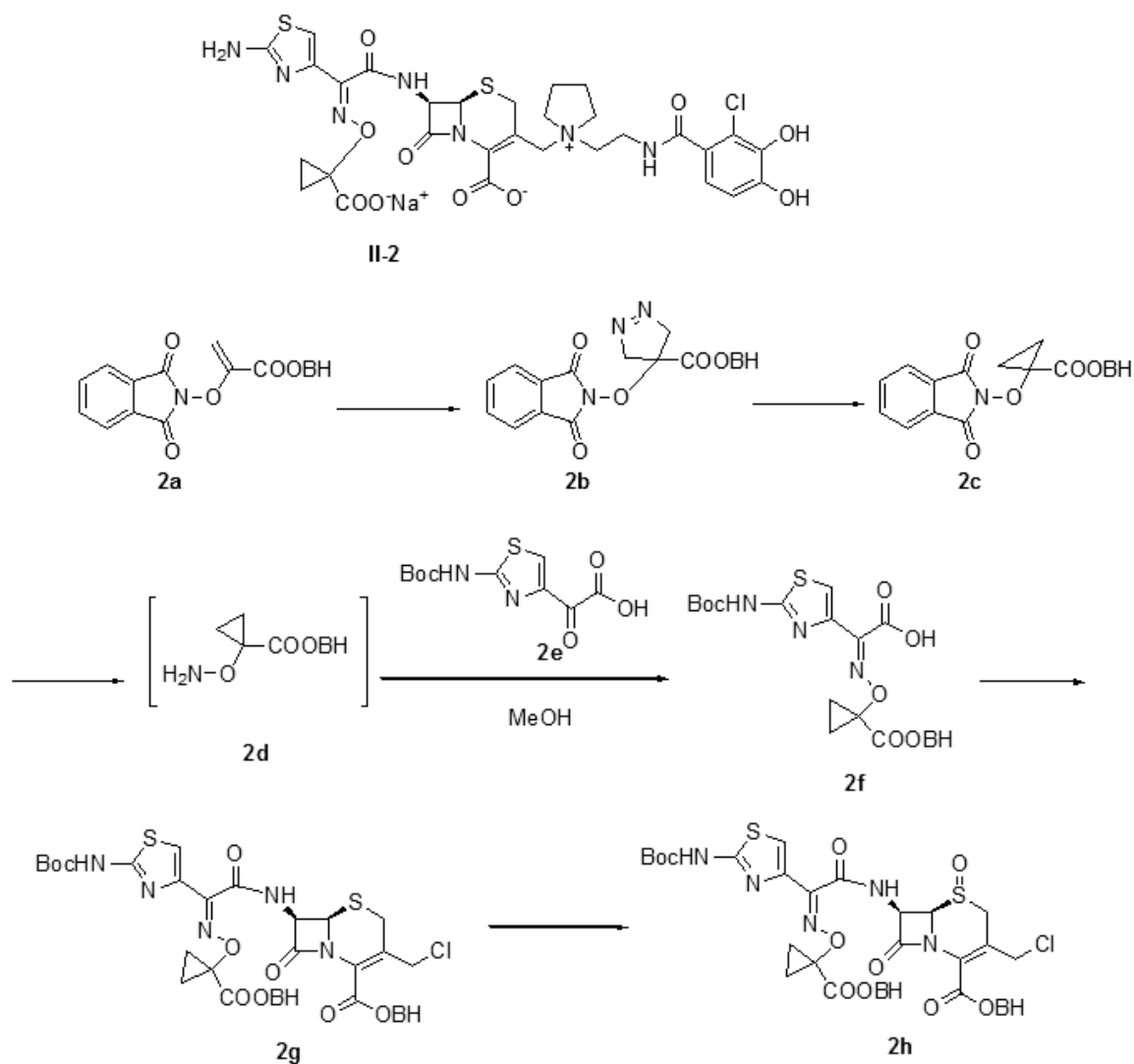
Encontrado: C, 38.56; H, 4.50; Cl, 4.55; N, 11.08; S, 7.19; Na, 5.38.

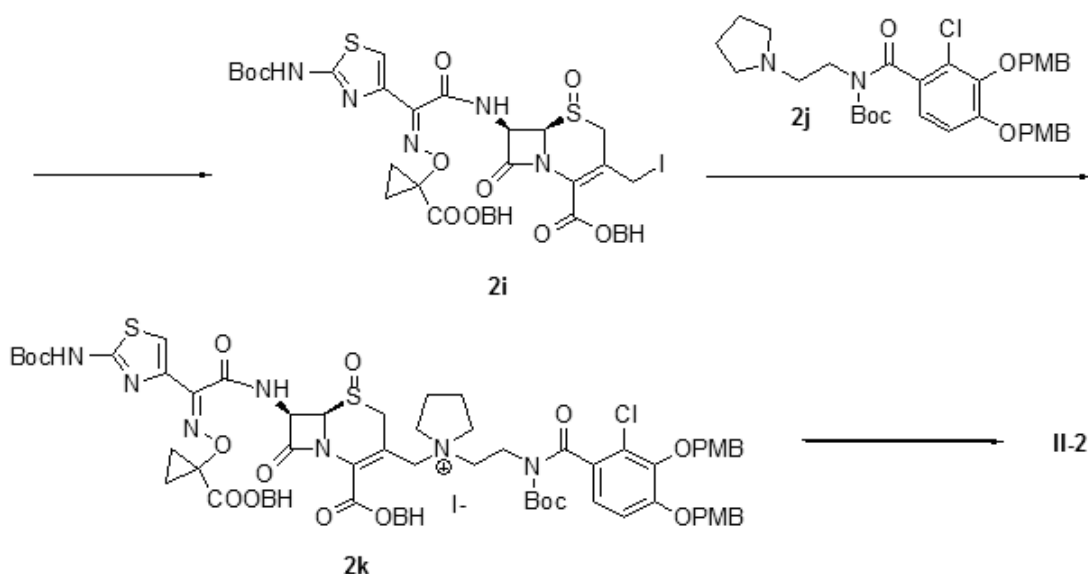
^1H -RMN (D_2O) δ (delta): 7.18 (1H, s), 6.78-6.75 (2H, m), 5.91 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.32-5.28 (2H, m), 5.15 (1H, br s), 4.74-4.82 (1H, m), 4.10 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 3.82-3.54 (13H, m), 2.21-2.07 (5H, m).

5

EJEMPLO 44

Síntesis del compuesto (II-2)





Fórmula 118

Etapa (1): Compuesto 2a → Compuesto 2b

- 5 Compuesto 2a (3.77 g, 9.44 mmol) se suspende en el éter dietílico (280 ml), y después una solución de éter (100 ml) de diazometano (29.1 mmol), preparada a partir de N-metil-N-nitrosourea (3 g, 29.1 mmol), se añade. Después de la agitación a 0°C durante toda la noche, el dietil éter se concentra en vacío hasta que el volumen alcanza aproximadamente 200 ml, y después se filtra. La colección del residuo filtrado proporciona el compuesto 2b (2.911 g, 70% de rendimiento). Este se usa para la siguiente etapa (2), sin purificación, etc.

Etapa (2): Compuesto 2b → Compuesto 2c

- 10 Compuesto 2b (2.911 g, 6.59 mmol) se suspende en tolueno (30 ml), y después se somete a calentamiento a reflujo durante 8 horas y 30 minutos. Después de que la solución de reacción se enfría, el sólido precipitado se filtra, y después se seca en vacío para producir el compuesto 2c (1.35 g, 3.28 mmol).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (delta): 7.85 (4H, s), 7.50-7.21 (10H, m), 6.86 (1H, s), 1.78 (2H, dd, J = 8.6, 5.4 Hz), 1.52 (2H, dd, J = 8.6, 5.4 Hz).

Etapa (3): Compuesto 2c → Compuesto 2g

Se usa el compuesto 2c (1.35 g, 3.27 mmol), y se trata de manera similar como se describe anteriormente para producir el compuesto 2g (2.52 g, 92% de rendimiento).

- 20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (delta): 8.19 (1H, br s), 8.02 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.49-7.18 (27H, m), 6.97 (1H, s), 6.89 (1H, s), 5.98 (1H, dd, J = 9.1, 5.0 Hz), 5.02 (1H, d, J = 5.0 Hz), 4.52 (1H, d, J = 11.8 Hz), 4.32 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.48 (1H, d, J = 18.3 Hz), 3.23 (1H, d, J = 18.3 Hz), 1.75-1.54 (15H, m).

Etapa (4): Compuesto 2g → Compuesto 2h

Se usa el compuesto 2g (2.52 g, 2.5 mmol), y se trata de manera similar como se describe anteriormente para producir el compuesto 2h (2.07 g, 87% de rendimiento).

- 25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (delta): 8.32 (1H, br s), 7.86 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.49-7.20 (27H, m), 6.97 (1H, s), 6.91 (1H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.7, 4.5 Hz), 4.90 (1H, d, J = 13.4 Hz), 4.54 (1H, dd, J = 4.6, 1.3 Hz), 4.18 (1H, d, J = 12.3 Hz), 3.73 (1H, d, J = 18.5 Hz), 3.32 (1H, d, J = 18.6 Hz), 1.64-1.53 (15H, m).

Etapa (5): Compuesto 2h → Compuesto 2i

Se usa el compuesto 2h (2.07 g, 2.18 mmol), y se trata de manera similar como se describe anteriormente para producir el compuesto 2i (2.23 g, 91% de rendimiento).

- 30 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (delta): 8.36 (1H, br s), 7.86 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.50-7.10 (23H, m), 6.98 (1H, s), 6.90 (1H, s), 6.11 (1H, dd, J = 9.7, 4.9 Hz), 4.75 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.52 (1H, dd, J = 4.9, 1.1 Hz), 4.07 (1H, d, J = 9.5 Hz), 3.66 (1H, d, J = 18.8 Hz), 3.49 (1H, d, J = 18.8 Hz), 1.69-1.43 (15H, m).

Etapla (6): Compuesto 2i → Compuesto 2k → Compuesto (II-2)

Se usa el compuesto 2i (1.12 g, 1 mmol), y se trata de manera similar como se describe anteriormente para producir el compuesto (II-2) (312 g, 40% de rendimiento).

EM (m+1) = 750.00

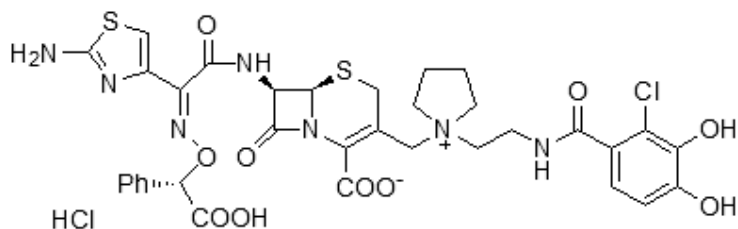
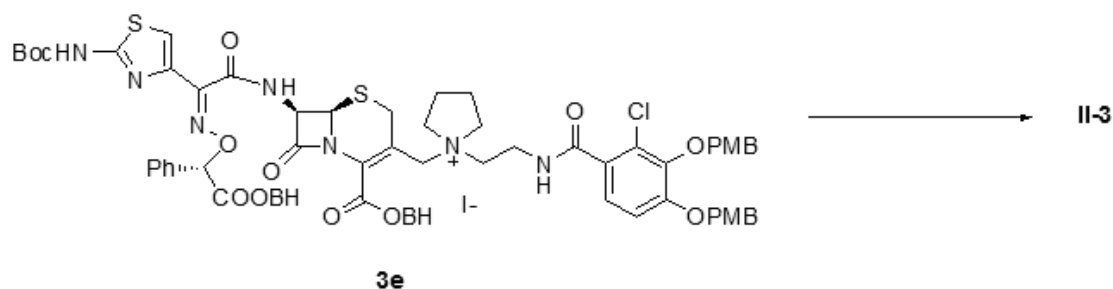
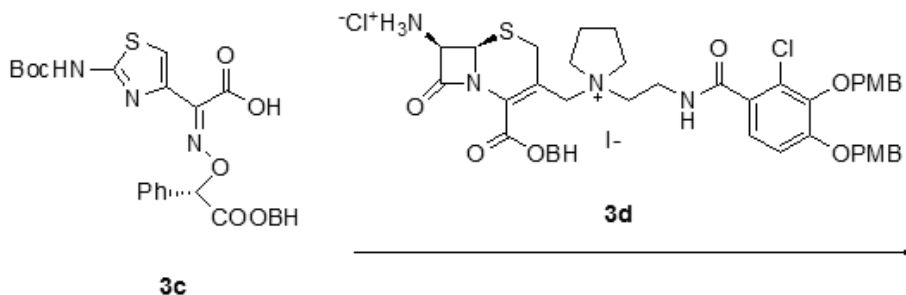
5 Análisis elemental para: $C_{30}H_{31}ClN_7O_{10}S_2Na(H_2O)_3(NaHCO_3)_1(NaCl)_{1.5}(H_2O)_{1.3}$.

Calculado: C, 36.46; H, 4.01; Cl, 8.68; N, 9.60; S, 6.28; Na, 7.88.

Encontrado: C, 36.48; H, 4.15; Cl, 4.26; N, 9.82; S, 6.33; Na, 7.93

^1H -RMN (D_2O) δ (delta): 7.03 (1H, br s), 6.84-6.73 (2H, m), 5.84 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.34 (1H, d, J = 4.5 Hz), 4.76-4.71 (1H, m), 4.11 (1H, d, J = 13.3 Hz), 3.98-3.42 (11H, m), 2.31-2.05 (4H, m), 1.43-1.17 (4H, m).

10

EJEMPLO 45**Síntesis del compuesto (II-3)****II-3**

Fórmula 119

15 Etapla (1): Compuesto 3a → Compuesto 3b

Compuesto 3a (18.6 g, 58.4 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (190 ml), y después N-hidroxiftalimida (11.44 g, 70.1 mmol) y trifenilfosfina (18.39 g, 70.1 mmol) se añade a esto. A la solución de reacción después se añade gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (13.63 ml, 70.1 mmol), posteriormente se agita a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentra en vacío, y después al residuo resultante se añade metanol (300 ml), seguido de agitación a 0°C. El sólido precipitado se filtra y después se seca bajo presión reducida para proporcionar el

20

compuesto 3b (8.70 g, 32% de rendimiento).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (delta): 7.77-7.69 (4H, m), 7.56 (2H, dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz), 7.39-7.36 (3H, m), 7.31-7.23 (7H, m), 7.18-7.15 (3H, m), 7.09-7.01 (2H, m), 6.93 (1H, s), 6.04 (1H, s).

Etapla (2): Compuesto 3b $\rightarrow$ Compuesto (II-3)

- 5 Compuesto 3b (4.63 g, 10 mmol) se usa, y se trata de manera similar a la descrita anteriormente para producir el compuesto 3c. Compuesto 3c (1.068 g, 1 mmol) se disuelve en cloruro de metileno (10 ml), y después el compuesto 3d (0.588 g, 1 mmol), sal de ácido clorhídrico (0.23 g, 1.2 mmol) de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, y piridina (0.105 ml, 1.3 mmol) se añade a esto, seguido por agitación a -10°C durante 1 hora. A la solución de reacción se añade agua purificada, seguido por la extracción de la capa acuosa con cloruro de metileno. La capa orgánica se lava con agua purificada, se lava con salmuera saturada, y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro.
- 10 El sulfato de magnesio se elimina por filtración, y después se evapora el solvente bajo presión reducida para proporcionar el compuesto 3e.

- Después el compuesto 3e se disuelve en cloruro de metileno (15 ml), y posteriormente se enfría a -30°C . Anisol (1.1 ml, 10 mmol) y 2 mol/l de solución de cloruro de aluminio/nitrometano (5 ml, 10 mmol) se añade, seguido por agitación a 0°C . A la solución de reacción después se añade agua purificada (30 ml) y diisopropiléter (50 ml). Acetonitrilo y ácido clorhídrico 2N se añade a la solución de reacción tratada para disolver la precipitación, después la capa acuosa se separa. La capa orgánica se extrae con una solución mezclada de agua purificada/acetonitrilo/ácido clorhídrico diluida, y después resina HP20SS se añade a las capas acuosas combinadas, seguido por la concentración. La suspensión concentrada se somete a cromatografía de columna HP20SS/ODS,
- 15 subsecuentemente se eluye el compuesto deseado con ácido clorhídrico-acetonitrilo diluido acuoso, y después las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentran en vacío. La solución concentrada se liofiliza para producir el compuesto (II-3) como un polvo (91 mg, 11% de rendimiento).
- 20

Análisis elemental para $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{ClN}_7\text{O}_{10}\text{S}_2(\text{H}_2\text{O})_4(\text{HCl})_{1.5}$.

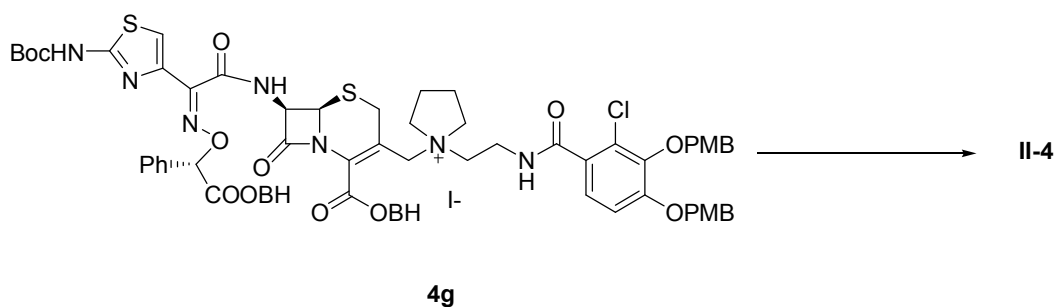
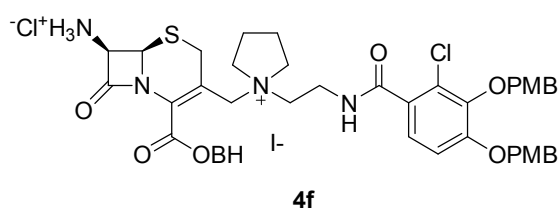
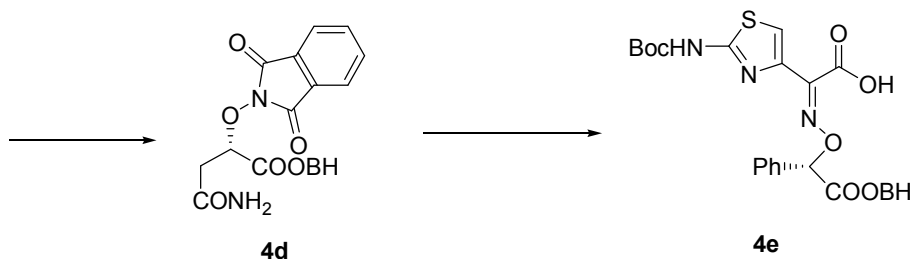
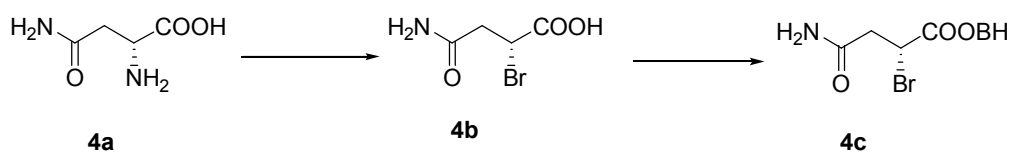
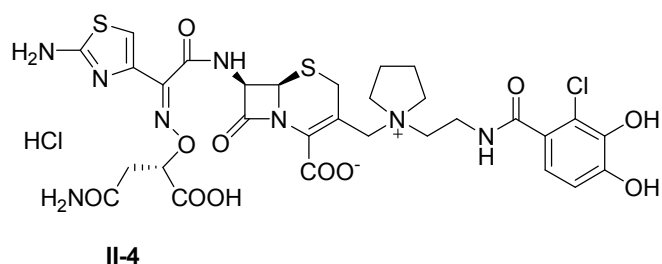
Calculado: C, 44.05; H, 4.73; Cl, 9.56; N, 10.58; S, 6.92.

- 25 Encontrado: C, 43.80; H, 4.55; Cl, 9.53; N, 10.41; S, 6.65.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ (delta): 10.20 (1H, br s), 9.64 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 8.53 (1H, br s), 7.51-7.36 (6H, m), 6.85-6.75 (3H, m), 5.94 (1H, dd, $J = 8.0, 5.0$ Hz), 5.58 (1H, s), 5.26 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.65 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 4.30 (1H, d, $J = 14.3$ Hz), 3.93 (1H, d, $J = 16.6$ Hz), 3.69-3.50 (9H, m), 2.17-1.96 (4H, br m).

EJEMPLO 46

- 30 **Síntesis del compuesto (II-4)**



Fórmula 120

Etapla (1): Compuesto 4a → Compuesto 4c

5 D-arginina 4a (10.42 g, 70 mmol) se disuelve en solución acuosa 2N de ácido sulfúrico, y después se añade bromuro de potasio a esto, y posteriormente se enfría a -10°C. Nitrito de sodio (9.58 g, 139 mmol) después se añade a la solución de reacción, seguido de agitación. La solución de reacción se extrae con tetrahydrofurano, y después la capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El sulfato de magnesio se elimina por filtración, y después se evapora el solvente bajo presión reducida para producir 11.14 g de compuesto 4b.

10 Compuesto 4b (5.88 g) se suspende en cloroformo (60 ml) y tetrahydrofurano (30 ml), difenildiazometano (6.12 g, 31.5 mmol), seguido por la agitación a temperatura ambiente durante dos horas y media. La solución de reacción se concentra en vacío, y después acetato de etilo y carbonato ácido de sodio al 5% acuoso se añade, posteriormente se separa la capa orgánica. La capa orgánica se lava con agua purificada, se lava con salmuera saturada, y

después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El sulfato de magnesio se elimina por filtración, y después se evapora el solvente bajo presión reducida. El residuo resultante se somete a cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto 4c como una sustancia aceitosa (8.62 g, 79% de rendimiento).

5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (delta): 7.42-7.30 (14H, m), 6.87 (1H, s), 4.81 (1H, dd, $J = 8.1, 6.6$ Hz), 3.16 (1H, dd, $J = 15.7, 8.1$ Hz), 2.88 (1H, dd, $J = 15.7, 6.5$ Hz).

Etapla (2): Compuesto 4c $\rightarrow$ Compuesto 4d

10 N-Hidroxiftalimida (7.77 g, 47.7 mmol) se disuelve en dimetilformamida (85 ml), y después carbonato de potasio (4.94 g, 35.7 mmol) se añade a esto, posteriormente se agita a temperatura ambiente. A la solución de reacción después se le añade una solución del compuesto 4c (8.63 g, 23.83 mmol) en dimetilformamida (45 ml), seguido por la agitación a temperatura ambiente durante 6 horas y 40 minutos. La solución de reacción se vierte en 400 ml de agua purificada, y después el sólido amorfo precipitado se filtra. El sólido obtenido se suspende posteriormente en metanol. El sólido resultante se filtra, y después el residuo se seca en vacío para producir el compuesto 4d (1.83 g, 17%).

15 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (delta): 7.78-7.71 (4H, m), 7.35-7.22 (10H, m), 6.91 (1H, s), 6.51 (1H, br s), 5.45 (1H, br s), 5.25 (1H, dd, $J = 7.5, 5.0$ Hz), 3.04 (1H, dd, $J = 16.5, 7.5$ Hz), 2.95 (1H, dd, $J = 16.5, 5.0$ Hz).

Etapla (3): Compuesto 4d $\rightarrow$ Compuesto (II-4)

Se usa el compuesto 4d, y se trata de manera similar como se describe anteriormente para producir el compuesto (II-4) (88 mg, 11% de rendimiento).

EM ($m+1$) = 781.03

20 Análisis elemental para $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClN}_8\text{O}_{11}\text{S}_2(\text{H}_2\text{O})_{3.8}(\text{HCl})_{0.5}$.

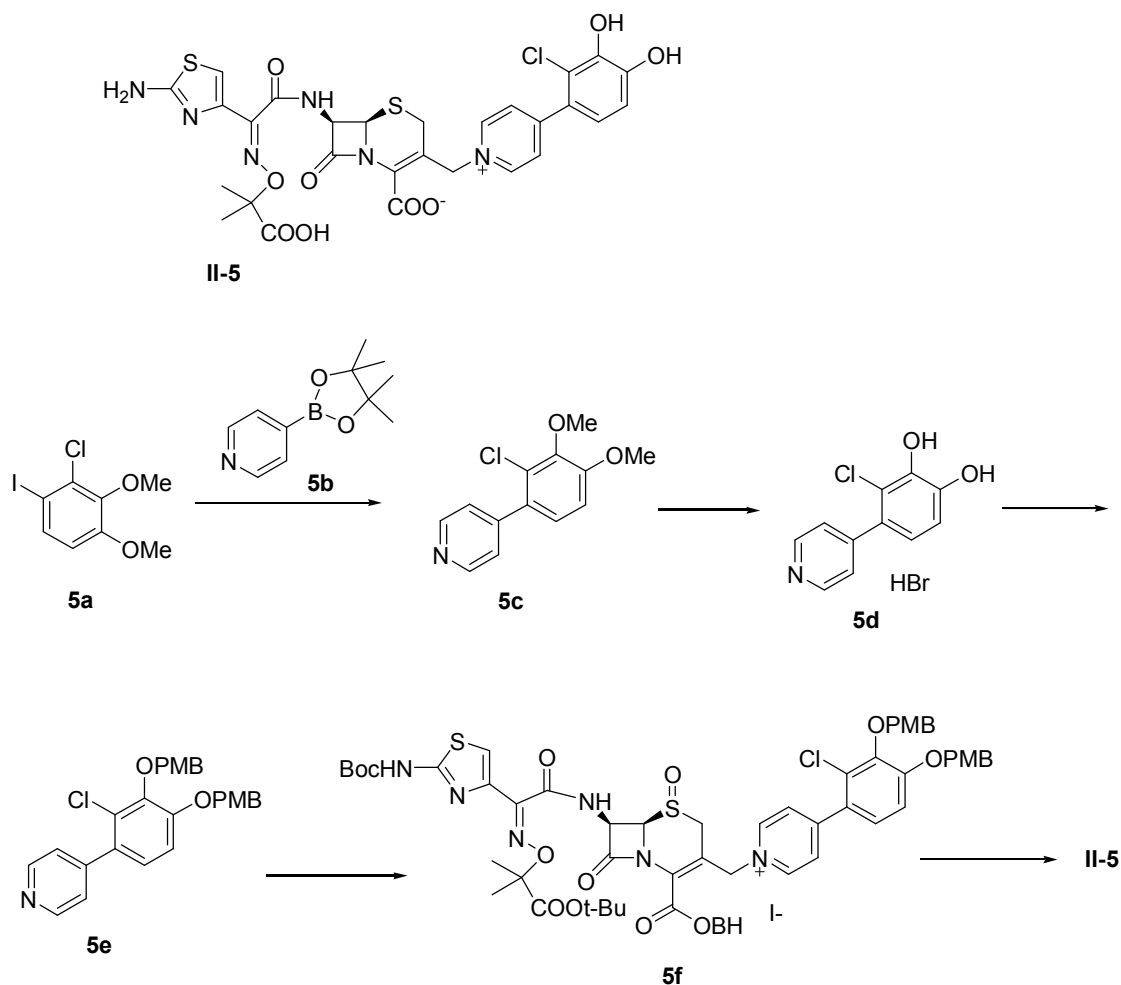
Calculado: C, 41.52; H, 4.77; Cl, 6.13; N, 12.91; S, 7.39.

Encontrado: C, 41.52; H, 4.73; Cl, 6.29; N, 12.94; S, 7.48.

25 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ (delta): 10.23 (1H, br s), 9.47 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 9.34 (1H, br s), 8.45 (1H, br s), 7.42 (1H, br s), 7.29 (2H, s), 6.97 (1H, br s), 6.81-6.75 (3H, m), 5.78 (1H, dd, $J = 8.2, 5.0$ Hz), 5.19 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 5.00-4.87 (2H, m), 4.02 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 3.88 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 3.81-3.17 (6H, m), 2.64 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.16-1.98 (4H, m).

EJEMPLO 47

Síntesis del compuesto (II-5)



Fórmula 121

Etapla (1): Compuesto 5a $\rightarrow$ Compuesto 5c

Compuesto 5a (Ref. Journal of Labelled Compound and Radiopharmaceuticals 45; 5; 2002; 371-378) (1194 mg, 4 mmol) se disuelve en 1,4-dioxano (10 ml). Después agua purificada (1 ml), Compuesto 5b (820 mg, 4 mmol), carbonato de potasio (1658 mg, 12 mmol), y tetraquistrifenilfosfina paladio (231 mg, 0.2 mmol) se añade a esto a su vez, seguido por calentamiento a reflujo. El agua purificada se añade a la solución de la reacción, seguida por la extracción de la capa acuosa con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua purificada, y después se lava con salmuera saturada. Después de la capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, el sulfato de magnesio se elimina por filtración, y después se evapora el solvente bajo presión reducida. Al residuo resultante se añade después diisopropiléter. Insolubles se filtran, se lavan con diisopropil éter, y después se secan en vacío para producir el compuesto 5c (415 mg, 42% de rendimiento).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (delta): 8.64 (2H, dd, $J = 4.5, 1.6$ Hz), 7.35 (2H, dd, $J = 4.5, 1.6$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 3.93 (3H, s), 3.91 (3H, s).

Etapla (2): Compuesto 5c $\rightarrow$ Compuesto 5d

Compuesto 5c (415 mg, 1.66 mmol) se disuelve en cloruro de metileno (4 ml), y después una solución de 1 mol/l de tribromuro de boro en cloruro de metileno (4.16 ml, 4.16 mmol) se añade a esto, seguido por la agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción se añade metanol, y después se evapora el solvente bajo presión reducida. El residuo resultante se filtra, se lava con cloruro de metileno, y después se seca en vacío para producir el compuesto 5d.

^1H -RMN (D_2O) δ (delta): 8.74 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 8.14 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

Etapla (3): Compuesto 5d $\rightarrow$ Compuesto 5e

Compuesto 5d (332 mg, 1.097 mmol) se suspende en dimetilformamida (3 ml), y después carbonato de potasio (531 mg, 3.84 mmol) y cloruro de 4-metoxibencilo (0.329 ml, 2.414 mmol) se añaden a su vez, posteriormente se agita a temperatura ambiente. Después se añade agua purificada a la solución de reacción, seguida por la extracción de la capa acuosa con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua purificada, y después se lava con salmuera saturada. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, posteriormente se elimina sulfato de magnesio por filtración, y después se evapora el solvente bajo presión reducida. El residuo resultante se somete en cromatografía en gel de sílice para producir el compuesto 5e (276 mg, 55% de rendimiento).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (delta): 8.65 (2H, dt, $J = 7.6, 2.7$ Hz), 7.37 (6H, dt, $J = 9.5, 3.6$ Hz), 7.03-6.97 (2H, m), 6.93 (2H, ddd, $J = 9.3, 5.0, 2.5$ Hz), 6.84 (2H, dt, $J = 9.2, 2.5$ Hz), 5.10 (2H, s), 5.01 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.80 (3H, s).

Etapa (4): Compuesto 5e $\rightarrow$ Compuesto 5f $\rightarrow$ Compuesto (II-5)

Se usa el compuesto 5e (276 mg, 0.598 mmol), y se trata de manera similar como se describe anteriormente para producir el compuesto (II-5) (240 mg, 58% de rendimiento).

EM ($m+1$) = 689.08

Análisis elemental para $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{O}_9\text{S}_2(\text{H}_2\text{O})_{2.6}$.

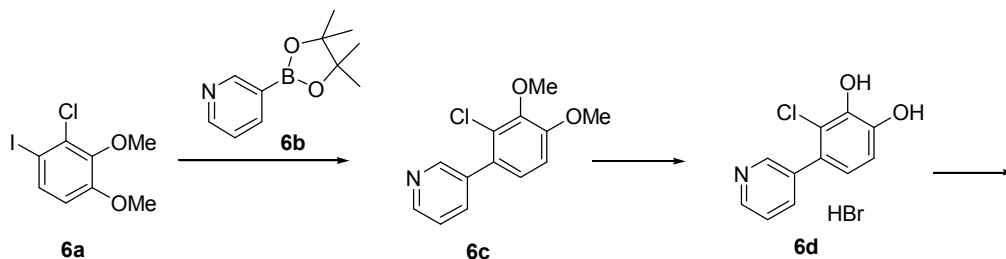
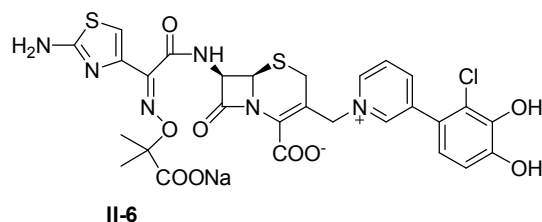
Calculado: C, 45.70; H, 4.14; Cl, 4.82; N, 11.42; S, 8.71.

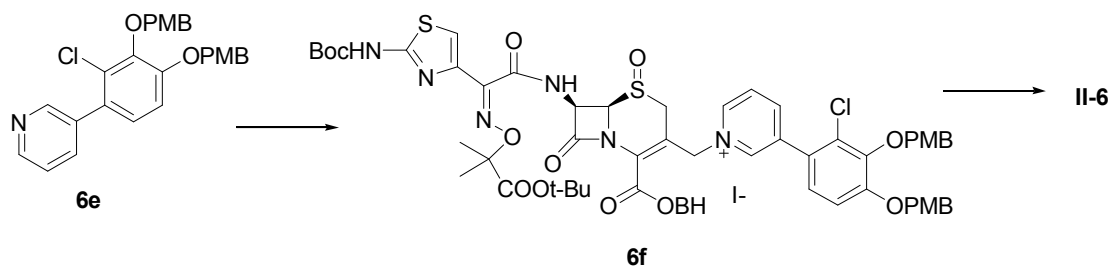
Encontrado: C, 45.96; H, 4.05; Cl, 4.85; N, 11.39; S, 8.36.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (delta): 9.44-9.36 (3H, m), 8.21 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.27 (2H, s), 6.94 (2H, s), 6.69 (1H, s), 5.73 (1H, dd, $J = 8.3, 5.0$ Hz), 5.64 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 5.14-5.04 (2H, m), 3.56 (1H, d, $J = 17.8$ Hz), 3.15 (1H, d, $J = 17.8$ Hz), 1.40 (6H, s).

EJEMPLO 48

Síntesis del compuesto (II-6)





Fórmula 122

Etapla (1): Compuesto 6a → Compuesto 6c

5 Compuesto 6a (2.99 g, 10 mmol) y compuesto 6b (2.26 g, 11 mmol) se usa, y se trata de manera similar como se describe anteriormente para producir el compuesto 6c (1.92 g, 77% de rendimiento).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (delta): 8.68-8.62 (1H, m), 8.59 (1H, td, J = 3.1, 1.6 Hz), 7.76 (1H, dtd, J = 7.8, 1.6, 1.6 Hz), 7.34 (1H, ddt, J = 7.8, 4.8, 1.1 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 8.6, 1.2 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 8.6, 1.2 Hz), 3.96-3.90 (6H, m).

Etapla (2): Compuesto 6c → Compuesto 6d → Compuesto 6e → Compuesto 6f → Compuesto (II-6)

10 Compuesto 6c (1.9 g, 7.61 mmol) se usa, y se trata de manera similar como se describe anteriormente para producir el compuesto 6d (1.54 g, 67% de rendimiento). Después el compuesto 6d (1.54 g, 5.90 mmol) se usa, y se trata de manera similar a la que se describe anteriormente para producir el compuesto 6e (1.16 g, 49% de rendimiento). Compuesto 6f (1.16 g, 1.09 mmol) se usa, y se trata de manera similar como se describe anteriormente para producir el compuesto (II-6) (410 mg, 53% de rendimiento).

EM (m+1) = 689.10

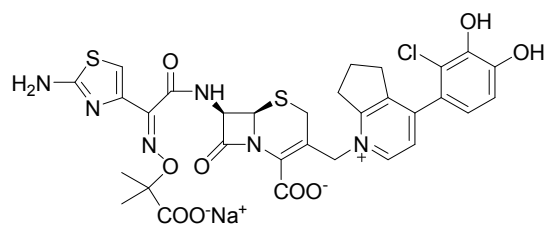
15 Análisis elemental para C₂₈H₂₄Cl₁N₆O₉S₂(H₂O)₃(NaHCO₃)_{1.1}.

Calculado: C, 41.88; H, 3.76; Cl, 4.25; N, 10.07; S, 7.68; Na, 3.03.

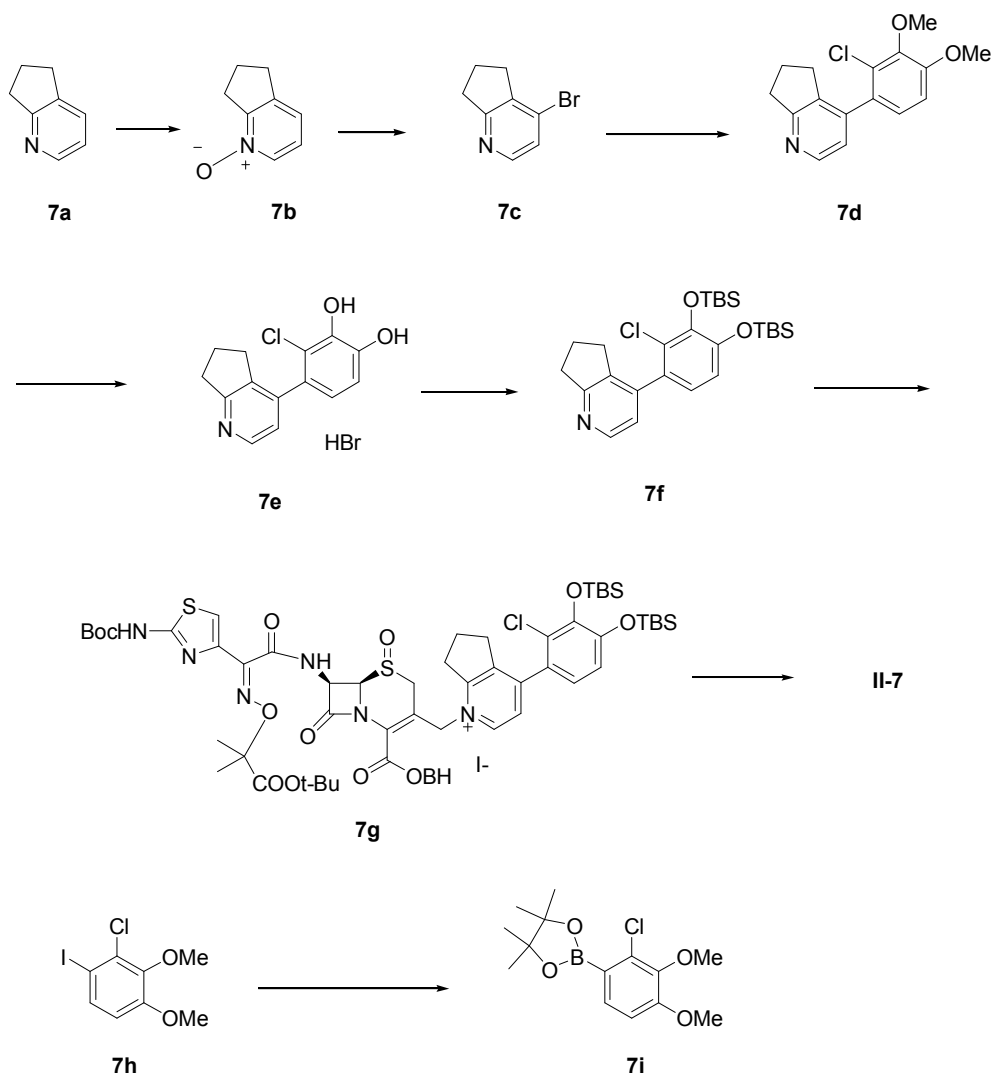
Encontrado: C, 41.84; H, 4.15; Cl, 4.65; N, 10.35; S, 7.65; Na, 3.30.

20 ¹H-RMN (D₂O) δ (delta): 9.10 (1H, s), 8.89 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.58 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.08 (1H, t, J = 7.1 Hz), 6.95-6.90 (3H, m), 5.83 (1H, d, J = 4.7 Hz), 5.64 (1H, d, J = 14.6 Hz), 5.33 (1H, d, J = 15.1 Hz), 5.28 (1H, d, J = 4.7 Hz), 3.68 (1H, d, J = 17.8 Hz), 3.22 (1H, d, J = 17.8 Hz), 1.44 (6H, s).

EJEMPLO 49**Síntesis del compuesto (II-7)**



II-7



Fórmula 123

Etapa (1): Compuesto 7a → Compuesto 7b

Compuesto 7a (8.34 g, 70 mmol) se disuelve en cloruro de metileno (80 ml), y después ácido m-cloroperbenzoico (18.58 g, 70 mmol) se añade a esto, posteriormente se agita a 0°C durante 45 minutos. A la solución de reacción se añade una solución acuosa de sulfito ácido de sodio (8.01 g, 77 mmol), y después se ajusta el pH a 10 con solución acuosa de hidróxido de sodio 2N. Después de la extracción de la capa acuosa con cloroformo y tetrahidrofurano, la capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio se elimina por filtración, y después se evapora el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto 7b como un sólido de color gris (8.46 g, 89% de rendimiento).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (delta): 8.05 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.14-7.05 (2H, m), 3.18 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.28-2.10 (2H, m).

Etapa (2): Compuesto 7b → Compuesto 7c

Compuesto 7b (4 g, 29.6 mmol) se disuelve en cloroformo (20 ml), y posteriormente se enfría a 0°C. A la solución de reacción se añade oxibromuro de fósforo (16.97 g, 59.2 mmol), seguido de calentamiento a reflujo. Hielo (5 g) se añade en la solución de la reacción, y después se ajusta el pH a 10 con solución de hidróxido de sodio 2N acuoso. La capa acuosa se extrae posteriormente con cloroformo. La capa orgánica separada se lava con agua purificada, se lava con salmuera saturada, y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio se elimina por filtración, y después se evapora el solvente bajo presión reducida. El residuo resultante se somete a cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto 7c (922 mg, 16% de rendimiento).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (delta): 8.12 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.22 (1H, d, J = 5.5 Hz), 3.12 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.98 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.22-2.09 (2H, m).

Etapa (3): Compuesto 7h → Compuesto 7i

Compuesto 7h (2.19 g, 7.34 mmol) se disuelve en dimetilsulfóxido (20 ml), y luego 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborano) (2.05 g, 8.07 mmol), complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II)•cloruro de metileno (599 mg, 0.734 mmol), y acetato de potasio (2.16 g, 22.01 mmol) se añaden a esto a su vez, posteriormente, se calienta a 80°C y se agita. A la solución de reacción después se añade agua purificada, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua purificada, y después se lava con salmuera saturada. Después la capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, sulfato de magnesio se elimina por filtración, y después se evapora el solvente bajo presión reducida. El residuo resultante se somete a cromatografía en gel de sílice para producir el compuesto 7i (413 mg, 19% de rendimiento).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (delta): 7.43 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 3.88 (3H, s), 3.83 (3H, s), 1.36 (14H, s).

Etapa (4): Compuesto 7c → Compuesto 7d → Compuesto 7e

Compuesto 7c (923 mg, 4.66 mmol) y compuesto 7i (1.08 g, 3.60 mmol) se usan, y se trata de manera similar como se describe anteriormente para producir el compuesto 7d (845 mg, 81% de rendimiento). Después el compuesto 7d (845 mg, 2.92 mmol) se utiliza, y se trata de manera similar a la descrita anteriormente para producir el compuesto 7e (741.6 mg, 74.1% de rendimiento.)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (delta): 10.28 (1H, br s), 9.54 (1H, br s), 8.64 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.65 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.2 Hz), 3.27 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.90 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.22-2.12 (2H, m).

Etapa (5): Compuesto 7e → Compuesto 7f

Compuesto 7e (741 mg, 2.16 mmol) se disuelve en dimetilformamida (7 ml) y, después trietilamina (0.899 ml, 6.49 mmol), imidazol (442 mg, 6.49 mmol), y cloro-t-butildimetilsilano (978 mg, 6.49 mmol) se añade, posteriormente se agita a temperatura ambiente. A la solución de reacción se añade después agua purificada, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua purificada, y después se lava con salmuera saturada. Después la capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, sulfato de magnesio se elimina por filtración, y después se evapora el solvente bajo presión reducida. Al residuo resultante se añade diisopropiléter, y después se filtra. El residuo se lava con diisopropiléter para producir el compuesto 7f (971 mg, 92% de rendimiento).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (delta): 8.35 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.93 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.80 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.67 (1H, d, J = 8.3 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.77 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.13-2.03 (2H, m), 1.04 (9H, s), 1.00 (9H, s), 0.26 (6H, s), 0.22 (6H, s).

Etapa (6): Compuesto 7f → Compuesto 7g → Compuesto (II-7)

Se usa el compuesto 7f (490 mg, 1 mmol), y se trata de manera similar como se describe anteriormente para producir el compuesto (II-7) (287 mg, 38% de rendimiento).

EM (m+1) = 729.21

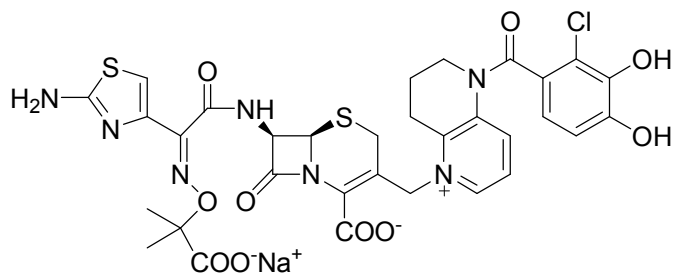
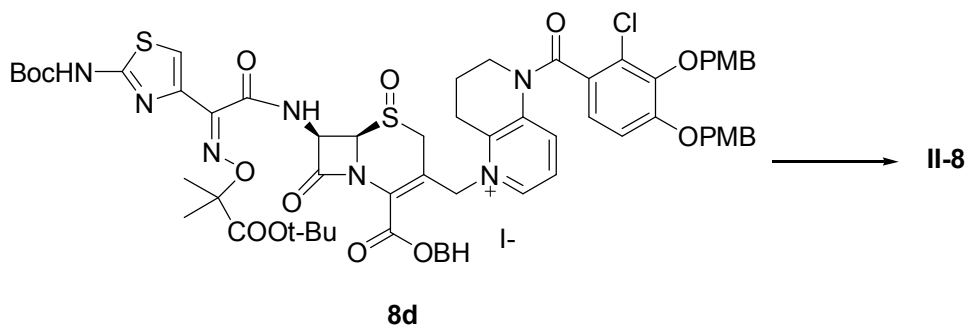
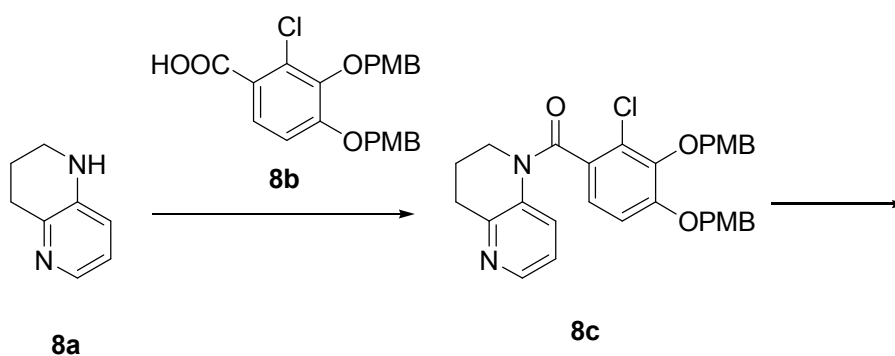
Análisis elemental para C₃₁H₂₈ClN₆O₉S₂Na(H₂O)_{5.5}.

Calculado: C, 43.79; H, 4.62; Cl, 4.17; N, 9.88; S, 7.54; Na, 2.70.

Encontrado: C, 44.09; H, 4.57; Cl, 5.02; N, 8.82; S, 6.71; Na, 2.76.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (delta): 9.15 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.70 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.71 (1H, s), 6.59 (1H, dd, J = 10.5, 8.2 Hz), 5.76 (1H, t, J = 6.2 Hz), 5.50 (1H, d, J = 13.9 Hz), 5.13 (1H, s), 5.06 (1H, d, J = 5.0 Hz), 3.46 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.15 (1H, d, J = 17.5 Hz), 2.94 (3H, q, J = 7.0 Hz), 2.25-2.07 (2H, m), 1.41 (6H, d, J = 16.8 Hz).

EJEMPLO 50

Síntesis del compuesto (II-8)**II-8**

Fórmula 124

Etapa (1): Compuesto 8a → Compuesto 8c

- 5 Compuesto 8b (3.26 g, 7.6 mmol) se disuelve en dimetilacetamida, y posteriormente se enfría a -15 ° C. A la solución de reacción después se añade trietilamina (1.475 ml, 10.64 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0.829 ml, 10.64 mmol), seguido de agitación. A la solución de reacción después se añade una solución del compuesto 8a (1.02 g, 7.6 mmol) se disuelve en dimetilacetamida (1 ml), posteriormente se agita a 0°C. Agua purificada se añade a la solución de la reacción, seguida por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua purificada, y
- 10 después se lavan con salmuera saturada. Después de que la capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, sulfato de magnesio se elimina por filtración, y después se evapora el solvente bajo presión reducida. El residuo resultante se somete a cromatografía en gel de sílice para producir el compuesto 8c (1.25 g, 30% de rendimiento).

EM (m+1) =545.2.

Etapa (2): Compuesto 8c → Compuesto 8d → Compuesto (II-8)

Se usa el compuesto 8c (623 mg, 1 mmol), y se trata de manera similar a la que se describe anteriormente para producir el compuesto (II-8) (305 mg, 34% de rendimiento).

EM (m+1) = 772.16

Análisis elemental para $C_{32}H_{29}ClN_7O_{10}S_2Na(NaHCO_3)_{0.2}(H_2O)_{4.7}$

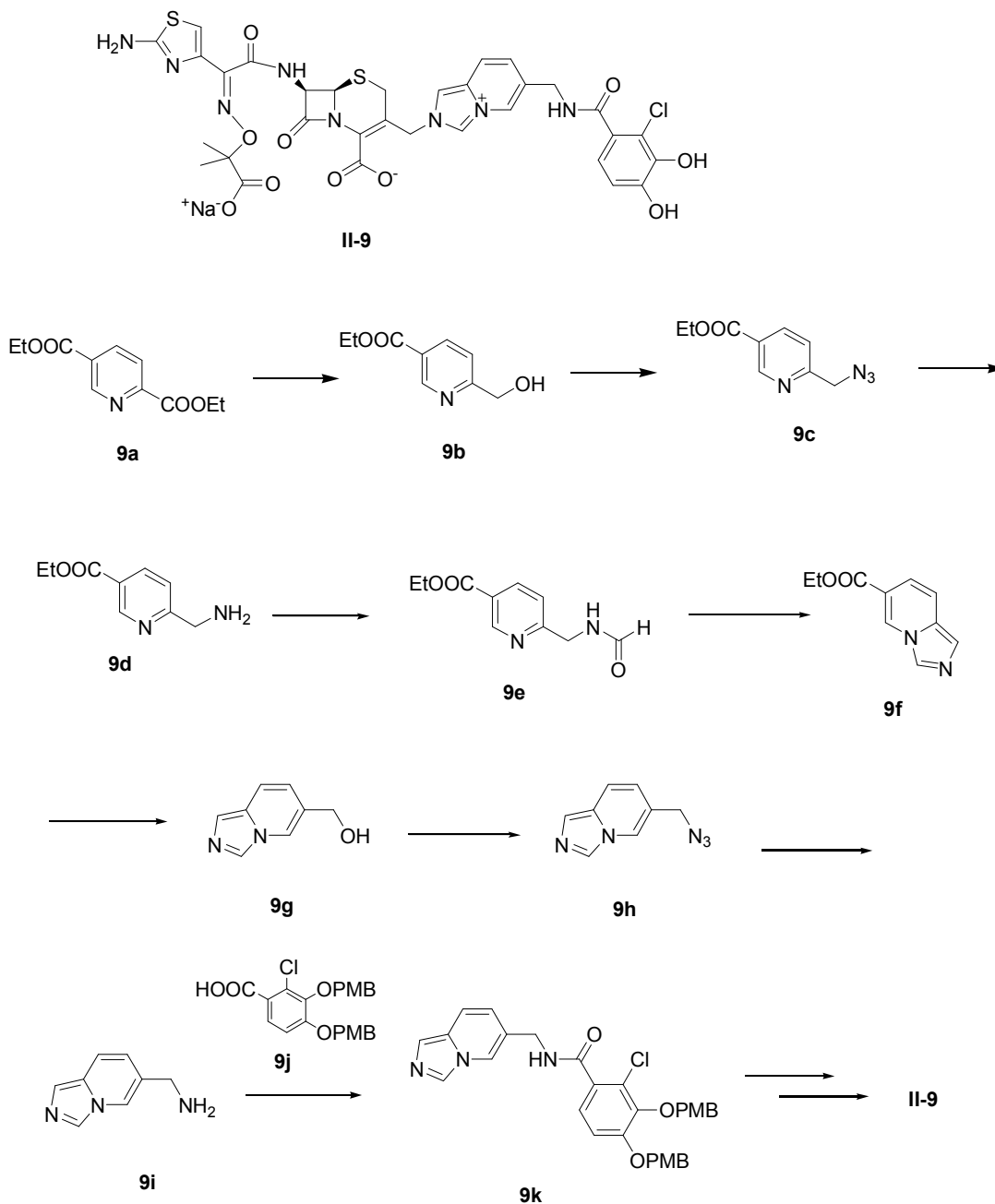
Calculado: C, 43.18; H, 4.34; Cl, 3.96; N, 10.95; S, 7.16; Na, 3.08.

Encontrado: C, 44.09; H, 4.57; Cl, 5.02; N, 8.82; S, 6.71; Na, 2.76

EJEMPLO 51

Síntesis del compuesto (II-9)

5



Fórmula 125

Etapa (1): Compuesto 9a → Compuesto 9b

10

Compuesto 9a (12.8 g, 57.3 mmol) se disuelve en etanol, y posteriormente se enfría a -5°C . A la solución de reacción se añade borohidruro de sodio (1.41 g, 37.3 mmol), y después cloruro de calcio (4.14 g, 37.3 mmol) se añade a manera de porción pequeña, seguido por la agitación durante 45 minutos. La solución de reacción se vierte en agua purificada (120 ml), y después el etanol se concentra en vacío. El sólido precipitado se filtra para producir el compuesto 9b (4.71 g, 45% de rendimiento).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (delta): 9.16 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.29 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.83 (2H, br s), 4.42 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.69 (1H, s), 1.42 (3H, t, J = 6.9 Hz).

Etapa (2): Compuesto 9b → Compuesto 9c

5 Compuesto 9b (7.56 g, 41.7 mmol) se suspende en cloruro de metileno, y posteriormente se enfría a 0°C. A la solución de reacción se añade posteriormente trietilamina (6.36 ml, 45.9 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (3.57 ml, 45.9 mmol) a su vez, seguido de agitación a 0°C. El agua purificada, se añade posteriormente a la solución de reacción, seguida por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua purificada, y después se lava con salmuera saturada. Después la capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, el sulfato de magnesio se elimina por filtración, y después el solvente se concentra en vacío. El residuo resultante se disuelve en dimetilformamida (110 ml) y después se añade azida de sodio (4.07 g, 62.6 mmol), posteriormente se agita a 60°C. A la solución de reacción se añade agua purificada, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua purificada, y después se lava con salmuera saturada. Después la capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, el sulfato de magnesio se elimina por filtración, y después el solvente se concentra en vacío. El residuo resultante se somete después a cromatografía en gel de sílice para producir el compuesto 9c (8.18 g, 95% de rendimiento).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (delta): 9.18 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.32 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.57 (2H, br s), 4.42 (2H, q, J = 7.0 Hz), 1.42 (3H, t, J = 7.0 Hz).

Etapa (3): Compuesto 9c → Compuesto 9d

20 Compuesto 9c (8.18 g, 39.7 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (80 ml) y después se añade trifetilfosfina (11.45 g, 43.6 mmol), posteriormente, se agita hasta que la evolución del gas cese. A la solución de reacción después se añade agua purificada (7.15 g, 397 mmol), seguido de agitación a 60°C. El solvente se evapora bajo presión reducida, y después el residuo resultante se somete a cromatografía en gel de sílice para producir el compuesto 9d como sustancia aceitosa verde (6.81 g, 95% de rendimiento).

25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (delta): 9.15 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.25 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.41 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.05 (2H, s), 1.71 (2H, s), 1.41 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Etapa (4): Compuesto 9d → Compuesto 9e

30 Al ácido fórmico (7.25 ml) se añade anhídrido acético (7.14 ml, 76 mmol), posteriormente se calienta a 50°C durante 30 minutos, y por lo tanto un anhídrido de ácido mezclado se prepara. Compuesto 9d (6.81 g, 37.8 mmol) se disuelve en cloruro de metileno (70 ml), y después el anhídrido de ácido mezclado preparado se añade gota a gota a esto, seguido de agitación a temperatura ambiente. A la solución de reacción después se añade carbonato ácido de sodio saturado acuoso, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua purificada, y después se lava con salmuera saturada. Después la capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, sulfato de magnesio se elimina por filtración, y después se evapora el solvente bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió después a cromatografía en gel de sílice para producir el compuesto 9e (7.16 g, 91% de rendimiento).

35 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (delta): 9.14 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.35 (1H, s), 8.28 (1H, dd, J = 2.1, 8.1 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.88 (1H, br s), 4.68 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.42 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.42 (3H, t, J = 7.1 Hz).

Etapa (5): Compuesto 9e → Compuesto 9f

40 Compuesto 9e (7.15 g, 34.3 mmol) se disuelve en tolueno (70 ml), y después se añade oxiclورو de fósforo (6.38 ml, 68.7 mmol), seguido por el reflujo bajo calentamiento. A la solución de reacción después se añade carbonato ácido de sodio acuoso saturado, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua purificada, y después se lava con salmuera saturada. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, posteriormente se elimina sulfato de magnesio mediante filtración, y después se evapora el solvente bajo presión reducida. Al residuo resultante se añade diisopropiléter, y después se filtra. El residuo filtrado se lavó con diisopropiléter para producir el compuesto 9f como un sólido amarillo (5.38 g, 82% de rendimiento).

45 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (delta): 8.75-8.70 (1H, m), 8.21 (1H, s), 7.47-7.41 (2H, m), 7.23 (1H, dd, J = 9.7, 1.2 Hz), 4.40 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.41 (3H, t, J = 7.1 Hz).

Etapa (6): Compuesto 9f → Compuesto 9g

50 Compuesto 9f (2.85 g, 15 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (30 ml), y posteriormente se enfría a -78 ° C. A la solución de reacción después se añade gota a gota, una solución de hidruro de aluminio diisobutilo/tolueno 1 mol/l (37.5 ml, 37.5 mmol), seguido por la agitación a -78°C. A la solución de reacción se añade decahidrato sulfato de sodio, y después se añade sulfato de sodio anhidro, posteriormente agitando durante el calentamiento a temperatura ambiente. La solución de la reacción tratada después se filtra. El filtrado se evapora bajo presión reducida, y después el residuo resultante se somete a cromatografía en gel de sílice para producir el compuesto 9g (1.18 g, 53%

de rendimiento).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (delta): 8.06 (1H, s), 7.95-7.91 (1H, m), 7.46-7.36 (2H, m), 6.70 (1H, dd, $J = 9.3, 1.3$ Hz), 4.66-4.62 (2H, m).

Etapa (7): Compuesto 9g $\rightarrow$ Compuesto 9h

- 5 Compuesto 9g (1.18 g, 7.96 mmol) se disuelve en dimetilformamida (10 ml), y posteriormente se enfría a 0°C . A la solución de reacción se añade difenilfosforil azida (2.05 ml, 9.56 mmol), y después 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (1.44 ml, 9.56 mmol) se añade gota a gota a esto, seguido por la agitación a temperatura ambiente. El agua purificada, después se añade a la solución de reacción, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua purificada, y después se lava con salmuera saturada. La capa orgánica se seca sobre
- 10 sulfato de magnesio anhidro, y después se elimina sulfato de magnesio por filtración. El solvente se evapora bajo presión reducida, y después el residuo resultante se somete a cromatografía en gel de sílice para producir el compuesto 9h.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (delta): 8.02 (1H, s), 7.93-7.90 (1H, m), 7.47 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.44 (1H, s), 6.66 (1H, dd, $J = 9.4, 1.3$ Hz), 4.29 (2H, s).

15 Etapa (8): Compuesto 9h $\rightarrow$ Compuesto 9i $\rightarrow$ Compuesto 9k

- Compuesto 9h (1.13 g, 6.53 mmol) se usa, y se trata de manera similar como se describe anteriormente para producir el compuesto 9i. Compuesto 9i se disuelve en dimetilformamida, y después compuesto 9j (3.08 g, 7.18 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (971 mg, 7.18 mmol), y sal de ácido clorhídrico (345 mg, 1.8 mmol) de 1-(dimetilaminopropil)-3- etilcarbodiimida se añade a su vez, posteriormente se agita a temperatura ambiente. A la
- 20 solución de reacción se añade agua purificada, y después el sólido precipitado se filtra. El residuo filtrado se lava con acetato de etilo para producir el compuesto 9k (2.2 g, 60% de rendimiento).

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ (delta): 8.93-8.80 (2H, m), 8.33 (1H, s), 7.69-7.59 (2H, m), 7.43 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.21 (2H, s), 7.03-6.93 (3H, m), 6.90-6.83 (2H, m), 5.16 (2H, s), 4.88 (2H, s), 4.37 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 3.78-3.73 (6H, m).

25 Etapa (9): Compuesto 9k $\rightarrow$ Compuesto (II-9)

Compuesto 9k (558 mg, 1 mmol) se trata de manera similar como se describe anteriormente para producir el compuesto (II-9) (377 mg, 47% de rendimiento).

EM ($m+1$) = 785.31

Análisis elemental para $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{ClN}_8\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}(\text{NaHCO}_3)_{0.3}(\text{H}_2\text{O})_{5.8}$.

- 30 Calculado: C, 41.41; H, 4.29; Cl, 3.78; N, 11.96; S, 6.85; Na, 3.19.

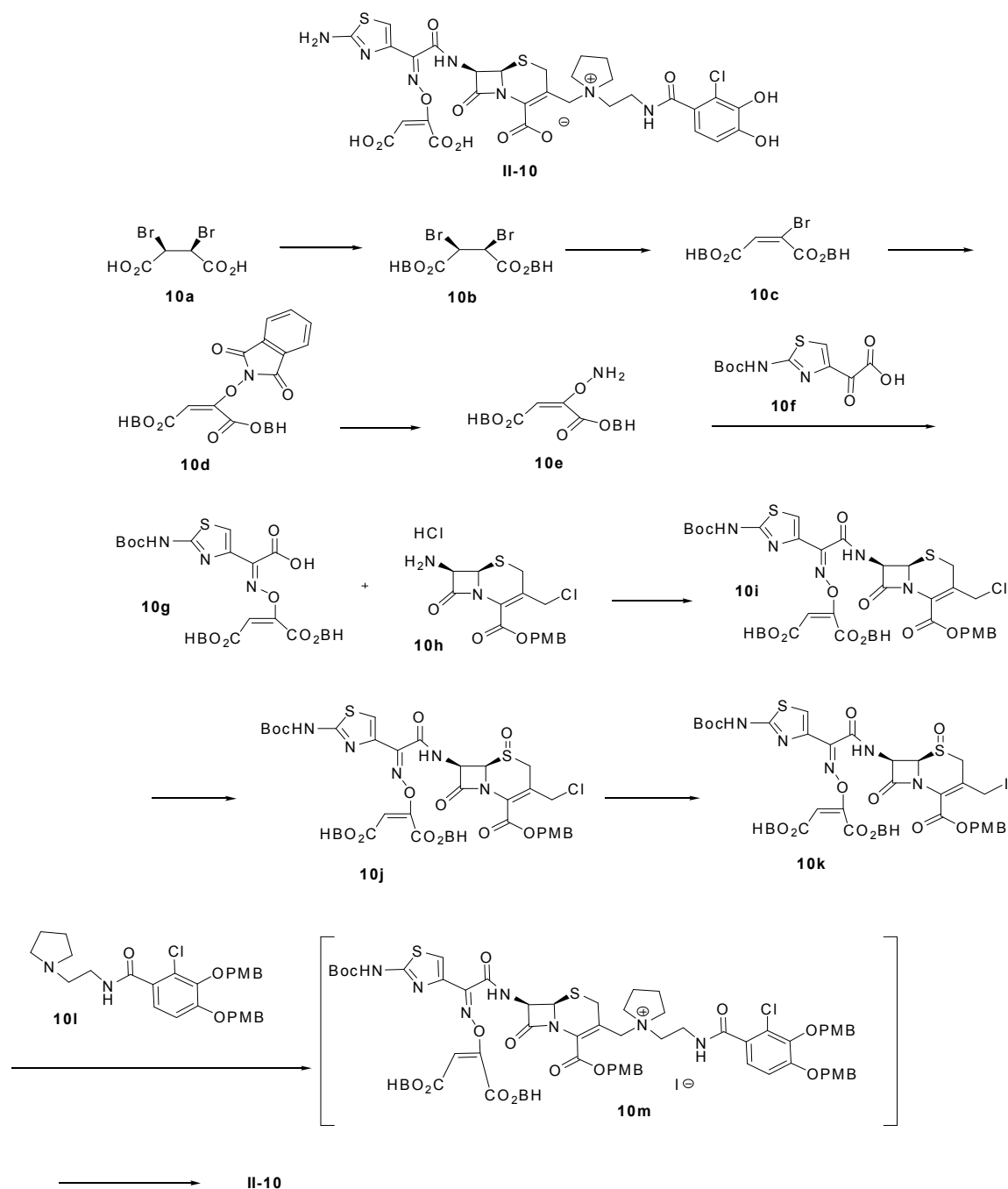
Encontrado: C, 41.19; H, 4.23; Cl, 4.03; N, 12.24; S, 6.87; Na, 2.79

^1H -RMN (D_2O) δ (delta): 9.41 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.68 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 6.95-6.86 (2H, m), 6.79 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.81 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 5.40 (1H, d, $J = 14.5$ Hz), 5.26 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.18 (1H, d, $J = 14.5$ Hz), 4.51 (2H, s), 3.65 (1H, d, $J = 18.0$ Hz), 3.24 (1H, d, $J = 18.0$ Hz), 1.52-1.38 (6H, m).

35

EJEMPLO 52

Síntesis del compuesto (II-10)



Fórmula 126

Etapla (1): Compuesto 10a $\rightarrow$ Compuesto 10b

- 5 Compuesto 10a (11.04 g, 40 mmol) se disuelve en éter dietílico (100 ml) y cloruro de metileno (400 ml) y después difenildiazometano (17.09 g, 88 mmol) se añade a esto, posteriormente se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentra en vacío, y después hexano se añade a esto. El sólido resultante se filtra para producir el Compuestos 10b (22.6 g, 93%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (delta): 5.15 (2H, s), 6.93 (2H, s), 7.30-7.50 (20H, m).

10 **Etapla (2): Compuesto 10b $\rightarrow$ Compuesto 10c**

Compuesto 10b (12.17 g, 20 mmol) se disuelve en dimetilformamida (60 ml) y después trietilamina (3.05 ml, 22.0 mmol) se añade a esto, posteriormente se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción después se vierte en solución acuosa de ácido clorhídrico diluida, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, y después se lava con salmuera saturada. Después de secar sobre sulfato de

magnesio anhidro, se evapora el solvente a presión reducida para producir el compuesto 10c (10.3 g, 98%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (delta): 5.29 (1H, s), 6.59 (1H, s), 6.60 (1H, s), 7.10-7.50 (20H, m).

Etapa (3): Compuesto 10c $\rightarrow$ Compuesto 10d

N-hidroxifitalimida (2.28 g, 14 mmol) se suspende en dimetilformamida (10 ml) y después se añade a esto hidruro de sodio (60%, 480 mg, 12 mmol) seguido por el compuesto 10c, posteriormente se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se vierte después en agua enfriada con hielo, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con carbonato ácido de sodio al 10% acuoso, y luego se lava con salmuera saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de filtración, el solvente se evapora bajo presión reducida. Al residuo se añade dietiléter, y después el sólido resultante se filtra para producir el compuesto 10d (2.50 g, 41%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (delta): 5.87 (1H, s), 6.84 (1H, s), 6.86 (1H, s), 7.10-7.40 (20H, m), 7.27-7.90 (4H, m).

Etapa (4): Compuesto 10d $\rightarrow$ Compuesto 10e $\rightarrow$ Compuesto 10g

Compuesto 10d se disuelve en cloruro de metileno (70 ml), posteriormente se enfría a -78°C , y después metilhidrazina (0.60 ml, 11.34 mmol) se añade a esto, seguido por la agitación durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo. El sólido precipitado se filtra, y después el filtrado se concentra en vacío. Al residuo después se añade acetato de etilo. La capa orgánica separada se lava con carbonato ácido de sodio al 5% acuoso, y después se lava con salmuera saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido por la filtración, el solvente se concentra en vacío. Al residuo se añade metanol (100 ml), y después, a 0°C , se añade el compuesto 10f, posteriormente se agita toda la noche. La solución de reacción se concentró en vacío, y después se añade a esto acetato de etilo. La capa orgánica separada se lava con ácido clorhídrico 0.2N acuoso, y después se lava con salmuera saturada. Después de secado sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido por la filtración, el solvente se concentra en vacío. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice para producir el compuesto 10g (2.91 g, 35%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (delta): 1.49 (9H, s), 6.12 (1H, s), 6.80-7.00 (3H, m), 7.20-7.60 (20H, m).

Etapa (5): Compuesto 10g + Compuesto 10h $\rightarrow$ Compuesto 10i

Compuesto 10g (2.91 g, 3.97 mmol) se disuelve en cloruro de metileno (30 ml), posteriormente se enfría a -30°C y después el compuesto 10h (1.60 g, 3.97 mmol), N-metilmorfolina (2.18 ml, 19.8 mmol), y diclorofosfato de fenilo (0.589 ml, 3.97 mmol) a su vez se añade a esto. La solución de reacción se agita a -30°C durante 1 hora. Solución acuosa de ácido clorhídrico diluida se añade a la solución de la reacción, seguida por la concentración en vacío. Después de que la solución concentrada se extrae con acetato de etilo, la capa orgánica se lava con carbonato ácido de sodio al 5% acuoso, y después se lava con salmuera saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido por la filtración, el solvente se concentra en vacío. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice para obtener el compuesto 10i (2.79 g, 88%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (delta): 1.53 (9H, s), 3.25 (1H, d, $J = 18.0$ Hz), 3.46 (1H, d, $J = 18.0$ Hz), 3.78 (3H, s), 4.33 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 4.57 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 4.81 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.16 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), 5.21 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), 5.85-5.90 (1H, m), 6.03 (1H, s), 6.80-7.00 (7H, m), 7.10-7.40 (20H, m).

Etapa (6): Compuesto 10i $\rightarrow$ Compuesto 10j

Compuesto 10i (2.79 g, 2.26 mmol) se disuelve en cloruro de metileno (30 ml), posteriormente se enfría a -40°C , y después 65% de ácido m-cloroperbenzónico (573 mg, 2.49 mmol) se añade a esto, seguido por el calentamiento a -10°C durante 2 horas. A la solución de reacción se añade solución acuosa de tiosulfato de sodio al 5%, y después se concentra en vacío. La solución concentrada después se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con carbonato ácido de sodio al 5% acuoso, y después se lava con salmuera saturada. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se evapora el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto 10j (2.61 g, 100%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (delta): 1.45 (9H, s), 3.39 (1H, d, $J = 17.7$ Hz), 3.79 (3H, s), 4.00-4.30 (2H, m), 4.93 (1H, d, $J = 17.7$ Hz), 5.16 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 5.33 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 5.80-6.20 (2H, m), 6.80-7.10 (4H, m), 7.11-7.60 (24H, m).

Etapa (7): Compuesto 10j $\rightarrow$ Compuesto 10k

Compuesto 10j (2.48 g, 2.26 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (30 ml), posteriormente se enfría a 15°C y, después yoduro de potasio (1.06 g, 6.78 mmol) se añade a esto, seguido por la agitación durante 1 hora. A la solución de reacción se añade una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 5%, y después el solvente se concentra en vacío. La solución concentrada se extrae con acetato de etilo, y después la capa orgánica se lava con salmuera saturada. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se evapora el solvente bajo

presión reducida para producir el compuesto 10k (2.72 g, 98%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (delta): 1.43 (9H, m), 3.35 (1H, d, $J = 18.3$ Hz), 3.79 (3H, s), 4.00-4.30 (2H, m), 4.63 (1H, d, $J = 18.3$ Hz), 5.15 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 5.35 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 5.90-6.20 (2H, m), 6.80-7.14 (4H, m), 7.15-7.60 (24H, m).

5 Etapa (8): Compuesto 10k $\rightarrow$ Compuesto 10m $\rightarrow$ Compuesto (II-10)

10 Compuesto 10k (1.23 g, 1 mmol) y compuesto 10l (525 mg, 1 mmol) se disuelve en dimetilformamida (3 ml), posteriormente se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se diluye con dimetilformamida (6 ml), y después yoduro de potasio (1.16 g, 7 mmol) se añade, seguido de un enfriamiento a -40°C . Después se añade cloruro de acetilo (0.285 ml, 4 mmol), posteriormente se agita a 0°C durante 1 hora. Hielo y acetato de etilo, después se añaden a esto. La capa orgánica se separa, se lava con agua, y después se lava con salmuera saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido por la filtración, el solvente se evapora bajo presión reducida para producir el compuesto 10m.

15 Después el compuesto 10m se disuelve en cloruro de metileno (10 ml) y anisol (0.6 ml), y posteriormente se enfría a -40°C . A la solución de reacción después se añade solución de cloruro de aluminio 2M/nitrometano (2.7 ml), seguido por agitación a 0°C durante 50 minutos. A la solución de reacción después se añade ácido clorhídrico 2N acuoso (60 ml), acetonitrilo (50 ml) y dietiléter (100 ml). La capa acuosa se separa y después se lava con dietiléter. El solvente después se concentra en vacío. La solución concentrada se somete a cromatografía de columna HP-20SS eluyendo con acetonitrilo-agua, y después las fracciones deseadas se concentran en vacío. La solución concentrada se liofiliza para producir el compuesto (II-10) como un polvo blanco (205 mg, el 26%).

20 ^1H -RMN (D_2O) δ (delta): 2.22-2.40 (4H, m), 3.40-4.20 (12H, m), 5.34 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.65 (1H, s), 5.85 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.72 (2H, s), 7.19 (1H, s).

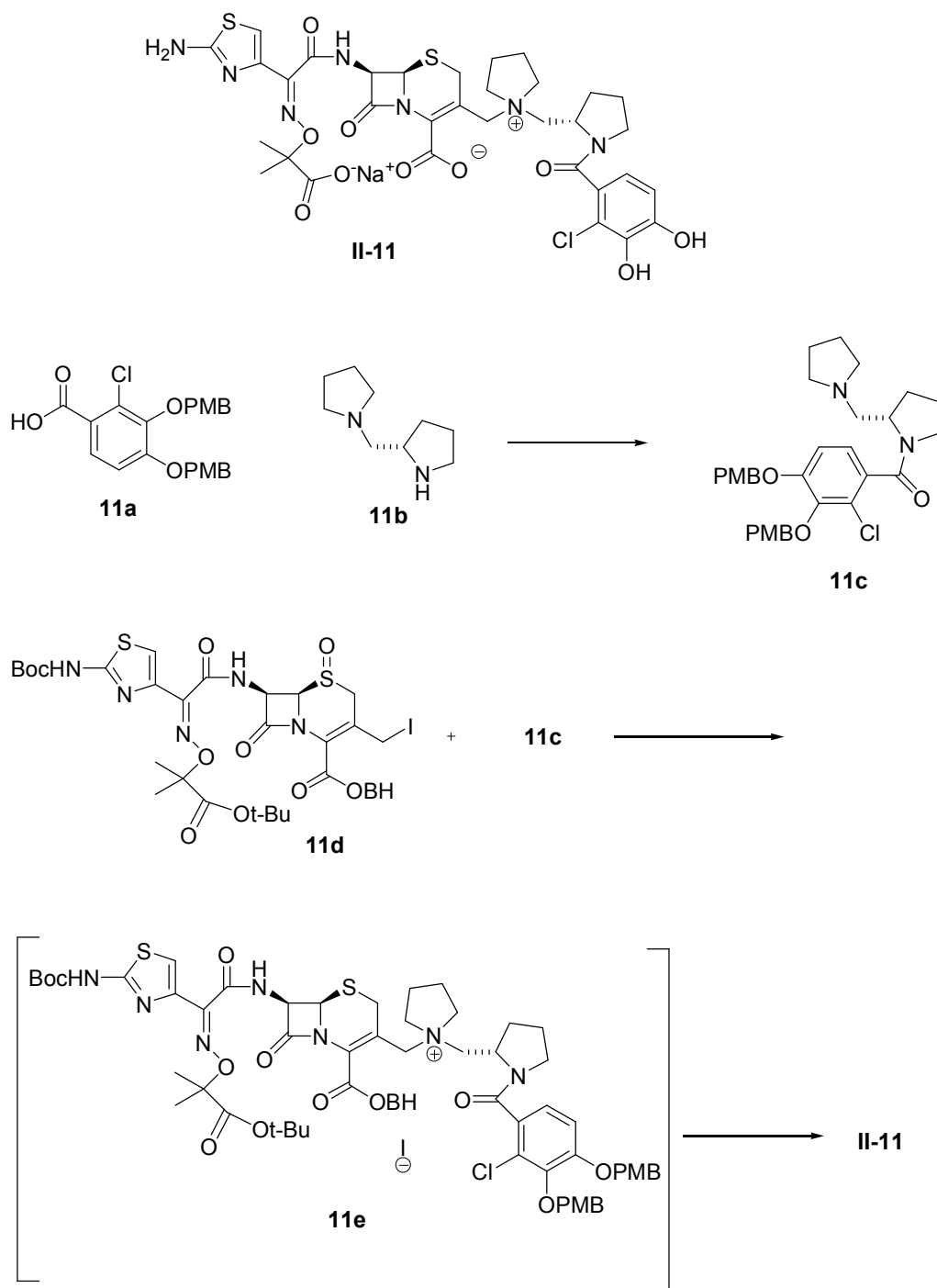
Análisis elemental para $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}_{12}\text{S}_2 \cdot 3.0\text{H}_2\text{O}$.

Calculado: C, 43.19; H, 4.35; Cl, 4.25; N, 11.75; O, 28.77; S, 7.69 (%).

Encontrado: C, 43.12; H, 4.47; Cl, 4.22; N, 11.79; S, 7.55 (%)

25 EJEMPLO 53

Síntesis del compuesto (II-11)



Fórmula 127

Etapla (1): Compuesto 11a + Compuesto 11b → Compuesto 11c

- 5 Compuesto 11a (3.00 g, 7.0 mmol) se disuelve en dimetilacetamida (30 ml) y después trietilamina (1.26 ml, 9.10 mmol) se añade, y posteriormente se enfría a -15°C. A la solución de reacción se añade cloruro de metanosulfonilo (0.66 ml, 8.40 mmol), seguido por agitación durante 1 hora a -15°C. A la solución de reacción se añade después una solución del compuesto 11b en dimetilacetamida (5 ml), posteriormente se agita durante 1 hora. Acetato de etilo (50 ml) y solución de carbonato ácido de sodio al 5% se añade en la solución de reacción, y después la capa orgánica se separa. La capa orgánica se lava con agua, y después se lava con salmuera saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, se evapora el solvente bajo presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice para producir el compuesto del título 11c (3.63 g, 92%).
- 10

¹H-RMN (CDCl₃) δ (delta): 1.50-2.10 (8H, m), 2.20-2.80 (4H, m), 2.81-3.10 (2H, m), 3.40-4.00 (9H, m), 4.80-5.05 (m,

2H), 5.06-5.20 (m, 2H), 6.80-7.00 (4H, m), 7.20-7.40 (6H, m).

Etapa (2): Compuesto 11d + Compuesto 11c → Compuesto 11e → Compuesto (II-11)

Compuesto 11d (1.06 g, 1 mmol) y compuesto 11c (565 mg, 1 mmol) se disuelven en dimetilformamida (3 ml), consecutivamente la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se diluye con dimetilformamida (6 ml), seguido por enfriamiento a -40°C y después tribromuro de fósforo (0.189 ml, 2 mmol) se añade a esto, posteriormente se agita durante 1 hora. Hielo y acetato de etilo después se añaden a la solución de la reacción. La capa orgánica separada se lava con agua, y después se lava con salmuera saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido por la filtración, el solvente se concentra en vacío para producir el compuesto 11e.

Después, el compuesto 11e se disuelve en cloruro de metileno (10 ml) y anisol (0.6 ml), y posteriormente se enfría a -40°C . Solución de cloruro de aluminio 2M/nitrometano (2.7 ml), después se añade a la solución de reacción, seguido por agitación a 0°C durante 50 minutos. A la solución de reacción después se añade ácido clorhídrico 2N acuoso (60 ml), acetonitrilo (50 ml) y dietiléter (100 ml). La capa acuosa se separa, y después se lava con dietiléter. El solvente después se concentra en vacío. La solución concentrada se somete en cromatografía de columna HP-20SS eluyendo con acetonitrilo-agua, y después las fracciones que contienen el compuesto deseado se recogen. La solución acuosa recogida se ajusta a $\text{pH} = 6$ con solución acuosa de hidróxido de sodio 0.02N, y después se concentra en vacío. La solución concentrada se liofiliza para producir el compuesto (II-11) como un polvo blanco (222 mg, 27%).

¹H-RMN (D₂O) δ (delta): 1.48 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.80-2.60 (8H, m), 3.90 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.24 (1H, d, J = 14.1 Hz), 5.36 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.86 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.50-6.90 (2H, m), 6.98 (1H, s).

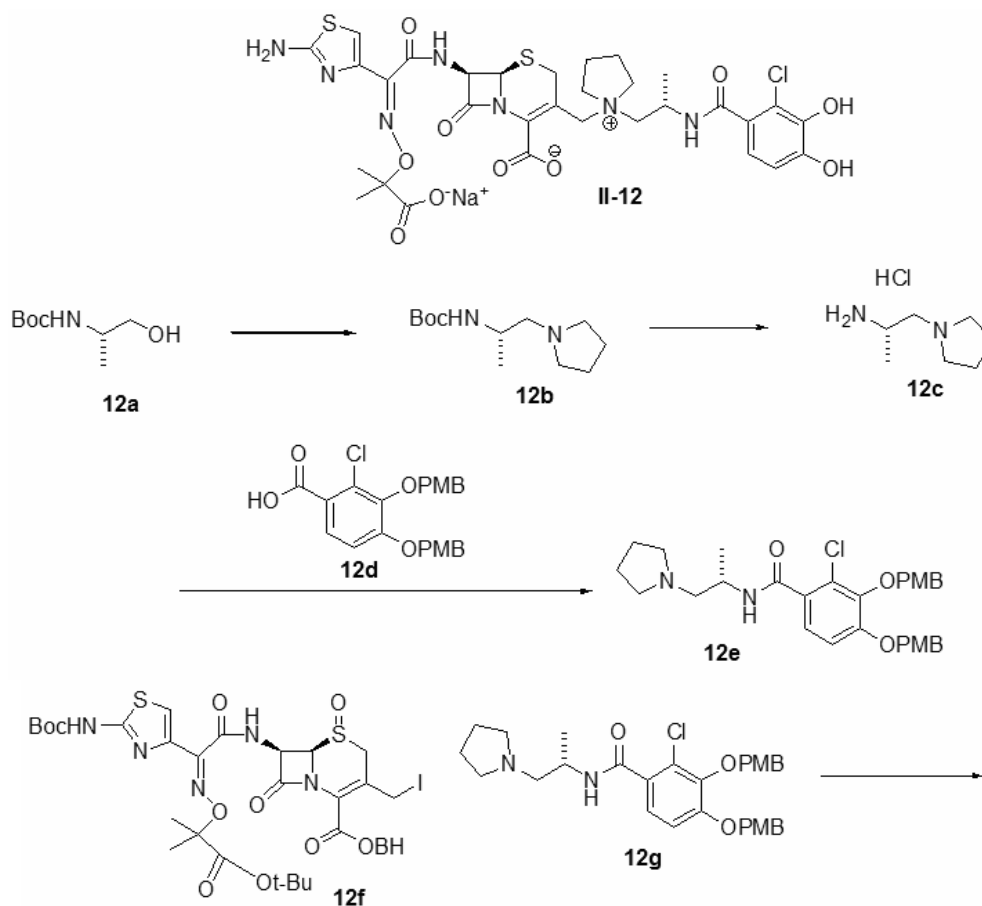
Análisis elemental para $C_{33}H_{38}ClN_7O_{10}S_2Na \cdot 4.8H_2O \cdot 0.8(NaHCO_3)$.

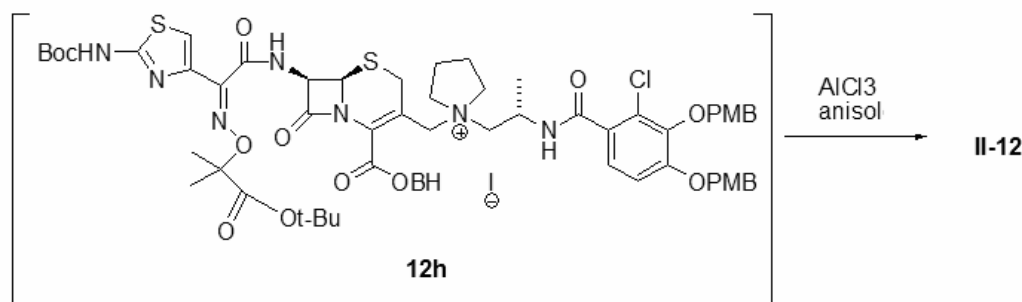
Calculado: C, 41.90; H, 5.03; Cl, 3.66; N, 10.12; O, 28.40; S, 6.22; Na, 4.27 (%).

Encontrado: C, 41.74; H, 5.03; Cl, 3.24; N, 10.61; S, 6.97; Na, 4.79 (%).

EJEMPLO 54

Síntesis del compuesto (II-12)





Fórmula 128

Etapla (1): Compuesto 12a → Compuesto 12b

Compuesto 12a (2.63 g, 15 mmol) y trietilamina (4.16 ml, 30 mmol) se disuelven en cloruro de metileno (20 ml), y después se enfría a 0°C. A la solución de reacción después se añade cloruro de metanosulfonilo (1.29 ml, 16.5 mmol), posteriormente se calienta hasta temperatura ambiente de forma gradual. La solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante 0.5 horas, y después trietilamina (4.16 ml, 30 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (1.29 ml, 16.5 mmol) se añaden. A la solución de reacción se añade después solución de carbonato ácido de sodio al 5%, seguido por la extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra, y después se concentra en vacío. A la solución concentrada después se añade pirrolidina (16.1 ml, 195 mmol), posteriormente se calienta a 50°C con agitación. A la solución de reacción se añade una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N, y después la capa acuosa se separa. A la capa acuosa se añade solución acuosa de hidróxido de sodio 1N, y después se extrae con acetato de etilo seguido por cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, seguido por filtración, y después el solvente se concentra en vacío al compuesto 12b como un producto crudo. Compuesto 12b se usa para la siguiente reacción sin purificación.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (delta): 1.76 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.44 (9H, s), 1.70-1.90 (4H, m), 2.20-2.65 (6H, m), 3.35-3.50 (1H, s).

Etapla (2): Compuesto 12b → Compuesto 12c

El producto crudo (una cantidad equivalente a 2 mmol), que contiene el compuesto 12b obtenido en la etapa anterior, se disuelve en cloruro de metileno (1 ml), y después se añade a esto ácido trifluoroacético (4.62 ml), posteriormente, se deja reposar toda la noche. La solución de reacción se concentra en vacío, y después cloruro de metileno (2 ml) se añade a esto. Después se añade a esto ácido clorhídrico/acetato de etilo 4N (1.25 ml, 5 mmol) a 0°C, seguido de agitación. El solvente se concentra después en vacío para producir el compuesto 12c como producto crudo. Compuesto 12c se usa para la siguiente reacción sin purificación.

¹H-RMN (D₂O) δ (delta): 1.45 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.80-2.40 (4H, m), 3.00-3.50 (4H, m), 3.51-3.64 (2H, m), 3.68-4.00 (1H, m).

Etapla (3): Compuesto 12c + Compuesto 12d → Compuesto 12e

Compuesto 12d (686 mg, 1.6 mmol) se disuelve en dimetilformamida (7 ml), y después se enfría a 0°C. Sal de ácido clorhídrico (337 mg, 1.76 mmol) de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, y 1-hidroxibenzotriazol (270 mg, 1.76 mmol) se añade a su vez, posteriormente se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de que la solución de reacción se enfría a 0°C, una solución de dimetilformamida (2 ml) de una composición (una cantidad equivalente a 2 mmol), que comprende el compuesto 12c obtenido en la etapa (2), se añade a esto, seguido por la adición de trietilamina (0.99 ml, 7.2 mmol). En la solución de reacción después se añade acetato de etilo (50 ml) y solución al 5% de carbonato ácido de sodio. La capa orgánica separada se lava con agua, y después se lava con salmuera saturada. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se evapora el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto 12e (714 mg, 83% de rendimiento del compuesto 12a).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (delta): 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.60-1.80 (4H, m), 2.40-2.80 (6H, m), 3.80 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.10-4.25 (1H, m), 4.94 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.80-7.00 (6H, m), 7.25-7.50 (4H, m).

Etapla (4): Compuesto 12f + Compuesto 12e → Compuesto 12g → Compuesto (II-12)

El tratamiento es similar al que se describe anteriormente produciendo el compuesto (II-12) (140 mg, 18%).

¹H-RMN (D₂O) δ (delta): 1.20-1.80 (9H, m), 2.00-2.40 (4H, m), 3.20-3.80 (8H, m), 3.95 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.20 (1H, d, J = 14.1 Hz), 5.36 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.89 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.60-6.80 (2H, m), 6.97 (1H, s).

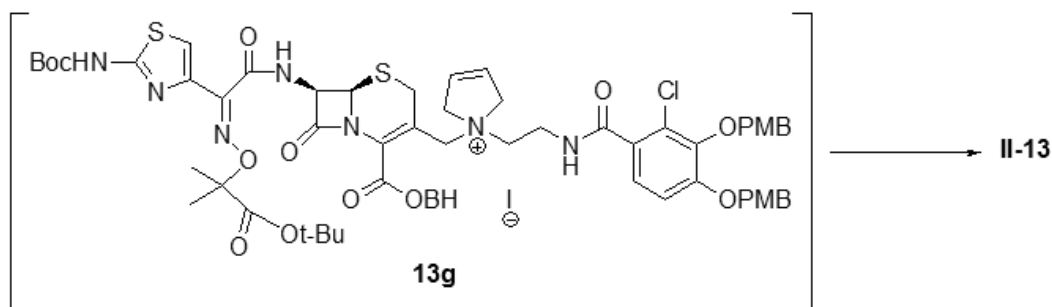
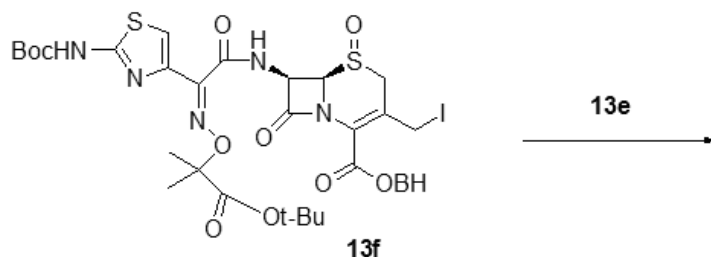
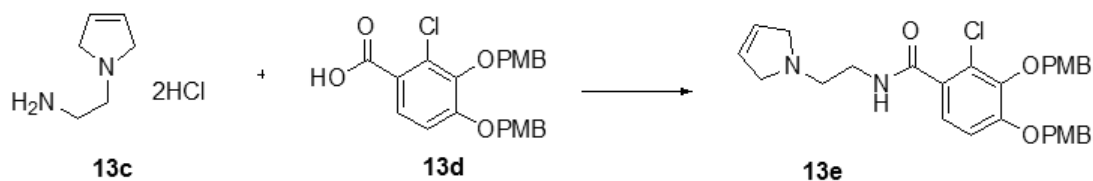
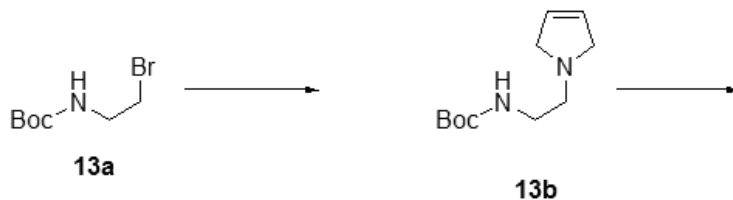
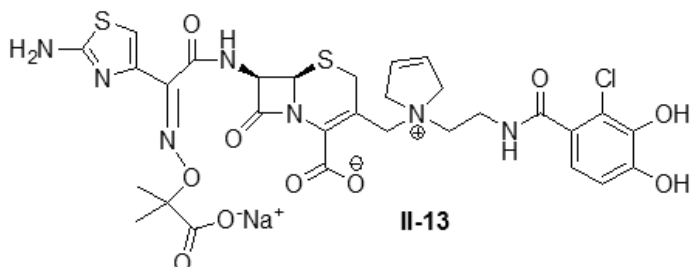
Análisis elemental para C₃₃H₃₈ClN₇O₁₀S₂Na•4.8H₂O•0.8(NaHCO₃).

Calculado: C, 41.90; H, 5.03; Cl, 3.66; N, 10.12; O, 28.40; S, 6.22; Na, 4.27 (%).

Encontrado: C, 41.74; H, 5.03; Cl, 3.24; N, 10.61; S, 6.97; Na, 4.79 (%)

EJEMPLO 55

Síntesis del compuesto (II-13)



Fórmula 129

10 Etapa (1): Compuesto 13a $\rightarrow$ Compuesto 13b

Compuesto 13a (336 mg, 1.5 mmol) y 3-pirrolina (0.251 ml, 3.3 mmol) se disuelve en acetonitrilo, y después yoduro de potasio (249 mg, 1.5 mmol) y carbonato de potasio (622 mg, 4.5 mmol) se añaden, posteriormente se calienta a 50°C durante 1 hora. Ácido clorhídrico 1N y acetato de etilo se añaden, y después la capa acuosa se separa. A la capa acuosa separada se añade solución acuosa de hidróxido de sodio 1N, y después la capa acuosa se extrae con acetato de etilo, seguido por el cloruro de metileno (dos veces). La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido por la filtración, y después se evapora el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto

13b (288 mg, 90% de rendimiento).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (delta): 1.44 (9H, s), 2.70-2.90 (2H, m), 3.10-3.40 (2H, m), 3.60-3.70 (4H, m), 5.77 (2H, s).

Etapla (2): Compuesto 13b $\rightarrow$ Compuesto 13c

5 Compuesto 13b (289 mg, 1.36 mmol) se disuelve en cloruro de metileno (1 ml), y después ácido trifluoroacético (3 ml) se añade a esto, posteriormente se deja reposar toda la noche. La solución de reacción se evapora posteriormente bajo presión reducida. El residuo se disuelve en cloruro de metileno (2 ml), y después una solución de ácido clorhídrico 4N/acetato de etilo (0.85 ml) se añade a esto, seguido por agitación. El solvente se evapora a presión reducida para producir el compuesto 13c como un producto crudo. Compuesto 13c se usa para la siguiente reacción sin purificación.

10 ^1H -RMN (D_2O) δ (delta): 3.40-3.50 (2H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 4.00-4.60 (4H, m), 5.95 (2H, s).

Etapla (3): Compuesto 13c + Compuesto 13d $\rightarrow$ Compuesto 13e

El tratamiento es similar al que se describe anteriormente produciendo el compuesto 13e (468 mg, 85%)

^1H -RMN (CDCl_3) δ (delta): 2.80-3.00 (2H, m), 3.51-3.55 (6H, m), 3.79 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.96 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.77 (2H, s), 6.80-7.00 (4H, m), 7.25-7.60 (6H, m).

15 Etapla (4): Compuesto 13f + Compuesto 13e $\rightarrow$ Compuesto 13g $\rightarrow$ Compuesto (II-13)

El tratamiento es similar al que se describe anteriormente produciendo el compuesto (II-13) (300 mg, 43%)

^1H -RMN (D_2O) δ (delta): 1.48 (3H, s), 1.50 (3H, s), 3.40-4.00 (6H, m), 4.20-4.60 (6H, m), 5.33 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.85 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.99 (2H, s), 6.72 (2H, s), 6.97 (1H, s).

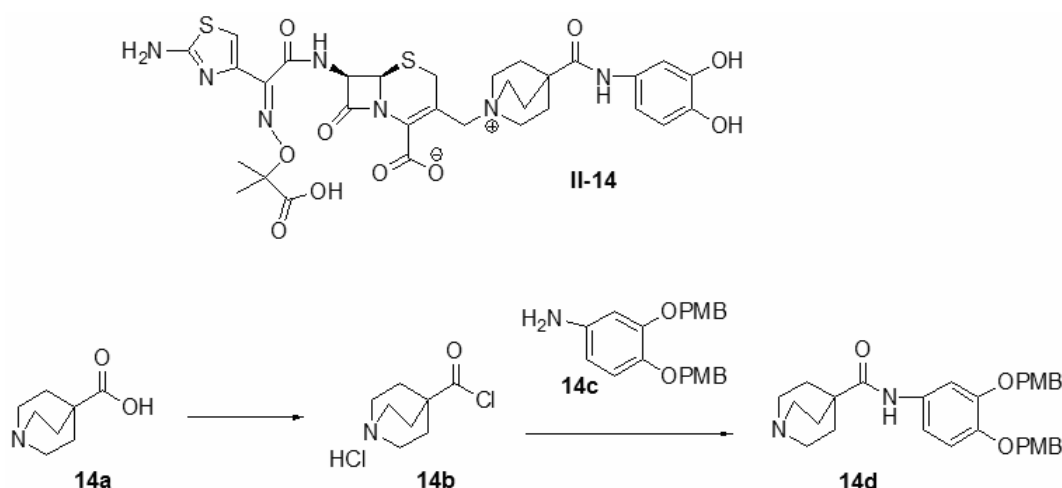
Análisis elemental para $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{ClN}_7\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na} \cdot 4.1\text{H}_2\text{O} \cdot 1.0(\text{NaHCO}_3)$.

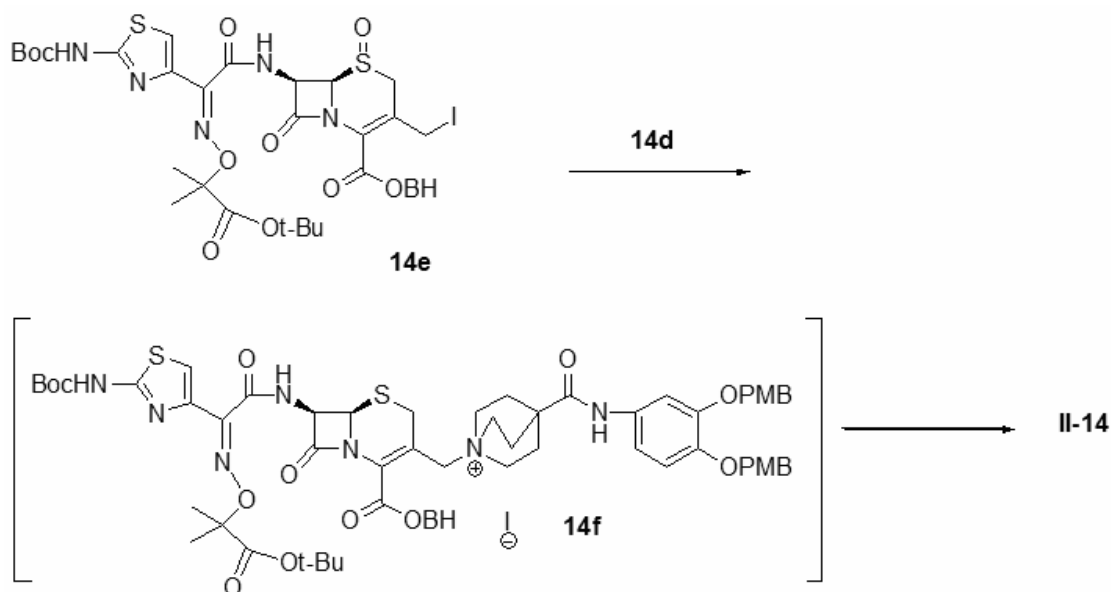
20 Calculado: C, 40.03; H, 4.36; Cl, 3.81; N, 10.54; O, 29.42; S, 6.90; Na, 4.94 (%).

Encontrado: C, 39.90; H, 4.46; Cl, 3.71; N, 10.88; S, 7.12; Na, 5.32.

EJEMPLO 56

Síntesis del compuesto (II-14)





Etapa (1): Compuesto 14a → Compuesto 14c → Compuesto 14d

Compuesto 14a (859 mg, 5.54 mmol) se suspende en cloruro de tionilo (3.94 ml, 54.0 mmol), posteriormente se agita a 80°C durante 2 horas. Después de que cloruro de tionilo se evapora bajo presión reducida, dimetilacetamida se añade al residuo. La solución de reacción se enfría a 0°C, y después el compuesto 14c (1.64 g, 4.5 mmol) se añade a esto, seguido por la adición de trietilamina (1.25 ml, 9 mmol). La solución de reacción después se vierte en carbonato de sodio acuoso, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se evapora el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto 14d (1.70 g, 75%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (delta): 1.70-1.90 (6H, m), 2.90-3.10 (6H, m), 3.80 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.01 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.80-7.00 (5H, m), 7.20-7.40 (6H, m).

Etapa (2): Compuesto 14e + Compuesto 14d → Compuesto 14f → Compuesto (II-14)

El tratamiento es similar al que se describe anteriormente produciendo el compuesto (II-14) (318 mg, 44%).

¹H-RMN(D₂O) δ (delta): 1.49 (3H, s), 1.51 (3H, s), 2.10-2.40 (6H, m), 3.20-4.00 (10H, m), 5.35 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.88 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.70-6.80 (1H, m), 6.80-6.90 (2H, m), 6.97 (1H, s).

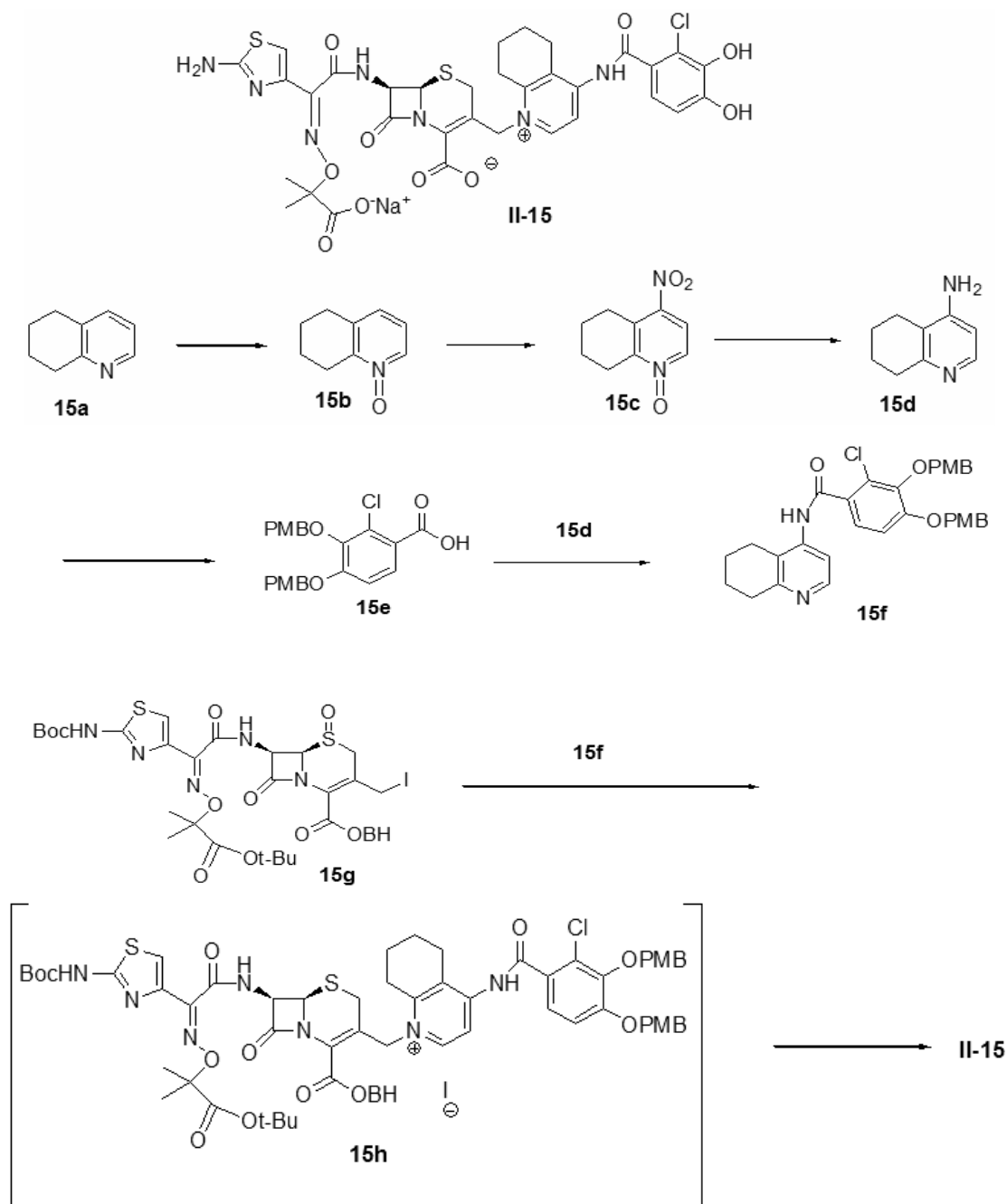
Análisis elemental para C₃₁H₃₅N₇O₁₀S₂Na•4.3H₂O.

Calculado: C, 46.12; H, 5.44; N, 12.15; O, 28.34; S, 7.94 (%).

Encontrado: C, 46.01; H, 5.20; N, 12.13; S, 8.05 (%).

EJEMPLO 57

Síntesis del compuesto (II-15)



Fórmula 131

5 Etapa (1): Compuesto 15a → Compuesto 15d

Síntesis del compuesto 15d a partir del compuesto 15a se lleva a cabo de acuerdo con WO 2002/076979.

Etapa (2): Compuesto 15e + compuesto 15d → Compuesto 15f

Compuesto 15e (1.51 g, 3.52 mmol) se disuelve en cloruro de metileno (20 ml), y después diisopropilamina (1.48 ml, 8.45 mmol), 1 metilimidazol, compuesto 15d (621 mg, 4.19 mmol), y clorofosfato de difenilo (0.872 ml, 4.19 mmol) se añade a su vez, seguido por agitación. El solvente se concentra en vacío, y después el residuo se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice para producir el compuesto 15f (981 mg, 50%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (delta): 1.80-2.00 (2H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 2.82-3.00 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.99 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.80-8.40 (12H, m).

Etapa (3): Compuesto 15g + compuesto 15f → Compuesto 15h → Compuesto (II-15)

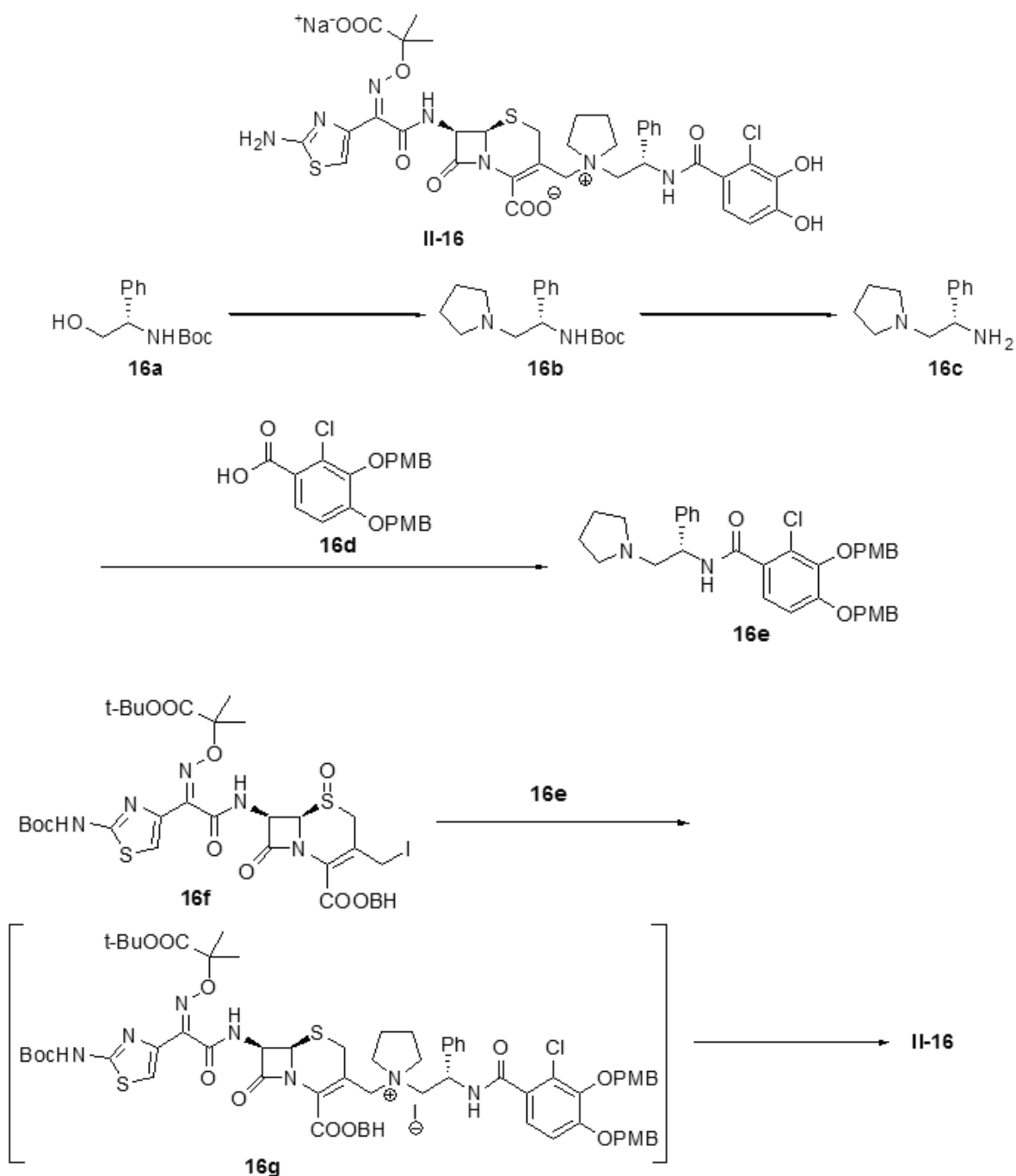
El tratamiento es similar al que se describe anteriormente produciendo el compuesto (II-15) (249 mg, 31%)

^1H -RMN (D_2O) δ (delta): 1.48 (6H, s), 1.60-2.00 (4H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 2.90-3.10 (2H, m), 3.23 (1H, d, $J = 18.3$ Hz), 3.43 (1H, d, $J = 18.3$ Hz), 5.13 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 5.23 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 5.82 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 6.73-6.77 (1H, m), 6.92 (1H, s), 7.00-7.07 (1H, m), 8.33-8.35 (1H, m), 8.44-8.47 (1H, m).

5

EJEMPLO 58

Síntesis del compuesto (II-16)



10

Fórmula 132

Etapa (1): Compuesto 16a → Compuesto 16b

Compuesto 16a (7.12 g, 30 mmol) se disuelve en cloruro de metileno (50 ml), y después trietilamina (8.32 ml, 60 mmol) se añade. La solución de reacción se enfría a 0°C , y después cloruro de metanosulfonilo (2.57 ml, 33 mmol)

se añade gota a gota durante 10 minutos. Después la solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos, carbonato ácido de sodio acuoso saturado se añade a esto, posteriormente la capa orgánica se separa. Después de que la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, el sulfato de sodio se elimina por filtración, y después el solvente se concentra en vacío. Pirrolidina (32.3 ml, 390 mmol) después se añade al residuo resultante concentrado, seguido por el calentamiento a 50°C durante 2.5 horas con agitación. Pirrolidina en exceso se evapora bajo presión reducida, y después se añade agua al residuo resultante concentrado, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, se lava con salmuera saturada, y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El sulfato de magnesio se elimina por filtración, y después el solvente se concentra en vacío. El producto crudo resultante se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice para producir 16b como un sólido blanco (7.23 g, 83%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (delta): 1.39 (9H, s), 1.73-1.77 (4H, m), 2.42-2.57 (5H, m), 2.76 (1H, dd, J = 9.9, 12.3 Hz), 4.59 (1H, br), 5.54 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.20-7.34 (5H, m).

Etapas (2): Compuesto 16b → Compuesto 16c → Compuesto 16e

Compuesto 16b (7.23 g, 24.9 mmol) se disuelve en cloruro de metileno (35 ml), y después ácido trifluoroacético (34.5 ml, 448 mmol) se añade, posteriormente se agita a temperatura ambiente toda la noche. El solvente se evapora bajo presión reducida, y después acetato de etilo se añade al residuo concentrado resultante, seguido por la extracción con solución acuosa 2N de ácido clorhídrico. Una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N después se añade a la capa acuosa hasta que la capa acuosa tiene un pH 7-8, seguido por la extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, y después sulfato de sodio se elimina por filtración. El solvente se concentra bajo presión reducida, y después se seca en vacío para producir el compuesto 16c como un aceite pardo. El 16c obtenido se usa para la siguiente reacción sin purificación.

Compuesto 16d (6.43 g, 15 mmol) se disuelve en dimetilformamida (70 ml), posteriormente se enfría a 0°C, y después sal de ácido clorhídrico (3.16 g, 16.5 mmol) de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol (2.53 g, 16.5 mmol) se añade a su vez a esto, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La solución de reacción se enfría a 0°C, y después el compuesto 16c (3.43 g, 18 mmol) y trietilamina (6.24 ml, 45 mmol) se añaden a esto, posteriormente se agita a 0°C durante 2 horas y después se mantiene a temperatura ambiente durante la noche. Agua y tetrahidrofurano se añaden a la mezcla de reacción, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con carbonato ácido de sodio acuoso saturado, se lava con salmuera saturada, y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio se elimina por filtración, y después el solvente se concentra en vacío. Acetato de isopropilo después se añade al residuo obtenido. El sólido resultante se filtra, y después se seca en vacío para producir el compuesto 16e como un sólido blanco (6.31 g, 70%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (delta): 1.66 (4H, br), 2.50 (4H, br), 2.56 (1H, q, J = 6.3 Hz), 2.81 (1H, dd, J = 9.3, 12.0 Hz), 3.74 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.87 (2H, s), 5.06 (1H, dd, J = 9.0, 15.0 Hz), 5.16 (2H, s), 6.87 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.97 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.18-7.26 (2H, m), 7.29-7.34 (4H, m), 7.37-7.40 (2H, m), 7.42 (2H, d, J = 8.7 Hz).

Etapas (3): Compuesto 16e + compuesto 16f → Compuesto 16g → Compuesto (II-16)

Compuesto 16e (1.20 g, 2.0 mmol) se suspende en un solvente mezclado de dimetilformamida (6 ml) y tetrahidrofurano (4 ml). Después compuesto 16f (2.12 g, 2.0 mmol) y carbonato ácido de sodio (0.34 g, 4.0 mmol) se añade a esto a su vez, posteriormente se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se enfría a -40°C y después tribromuro de fósforo (0.377 ml, 4 mmol) se añade, posteriormente se agita a 0°C durante 1 hora. Agua enfriada con hielo se añade a la mezcla de reacción, seguida por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, se lava con salmuera saturada, y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio después se elimina por filtración. El solvente se concentra bajo presión reducida y después se seca adicionalmente en vacío para producir el compuesto 16g como un sólido formado color pardo. El compuesto 16g obtenido se usa para la siguiente reacción sin purificación.

La cantidad completa de compuesto 16g obtenido se disuelve en cloruro de metileno (30 ml), posteriormente se enfría a -40°C y después anisol (2.19 ml, 20 mmol) y solución de cloruro de aluminio 2M/nitrometano (10 ml, 20 mmol) se añade a esto a su vez, seguido de agitación a 0°C durante 1 hora. A la solución de reacción después se añade una solución acuosa de ácido clorhídrico 2N, acetonitrilo, y diisopropiléter que se ha enfriado a 0°C, posteriormente, se agita para disolver completamente insolubles. A la capa acuosa separada se añade resina HP20-ss y después acetonitrilo se concentra en vacío. La solución mezclada resultante se purifica mediante cromatografía de columna ODS. A la solución obtenida del compuesto deseado después se añade solución acuosa hidróxido de sodio 0.2N hasta que la solución tiene pH = 6.0. Hidróxido de sodio en exceso después se neutraliza mediante la adición de una pieza de hielo seco. La solución resultante se concentra en vacío, y después se liofiliza para producir el compuesto (II-16) como un polvo blanco (0.48 g, 28%).

¹H-RMN (D₂O) δ (delta): 1.48 (3H, s), 1.49 (3H, s), 3.42-3.94 (9H, m), 4.25 (1H, d, J = 14.4 Hz), 5.25 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.71 (1H, br), 5.83 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.57 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.67 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.48 (5H, br).

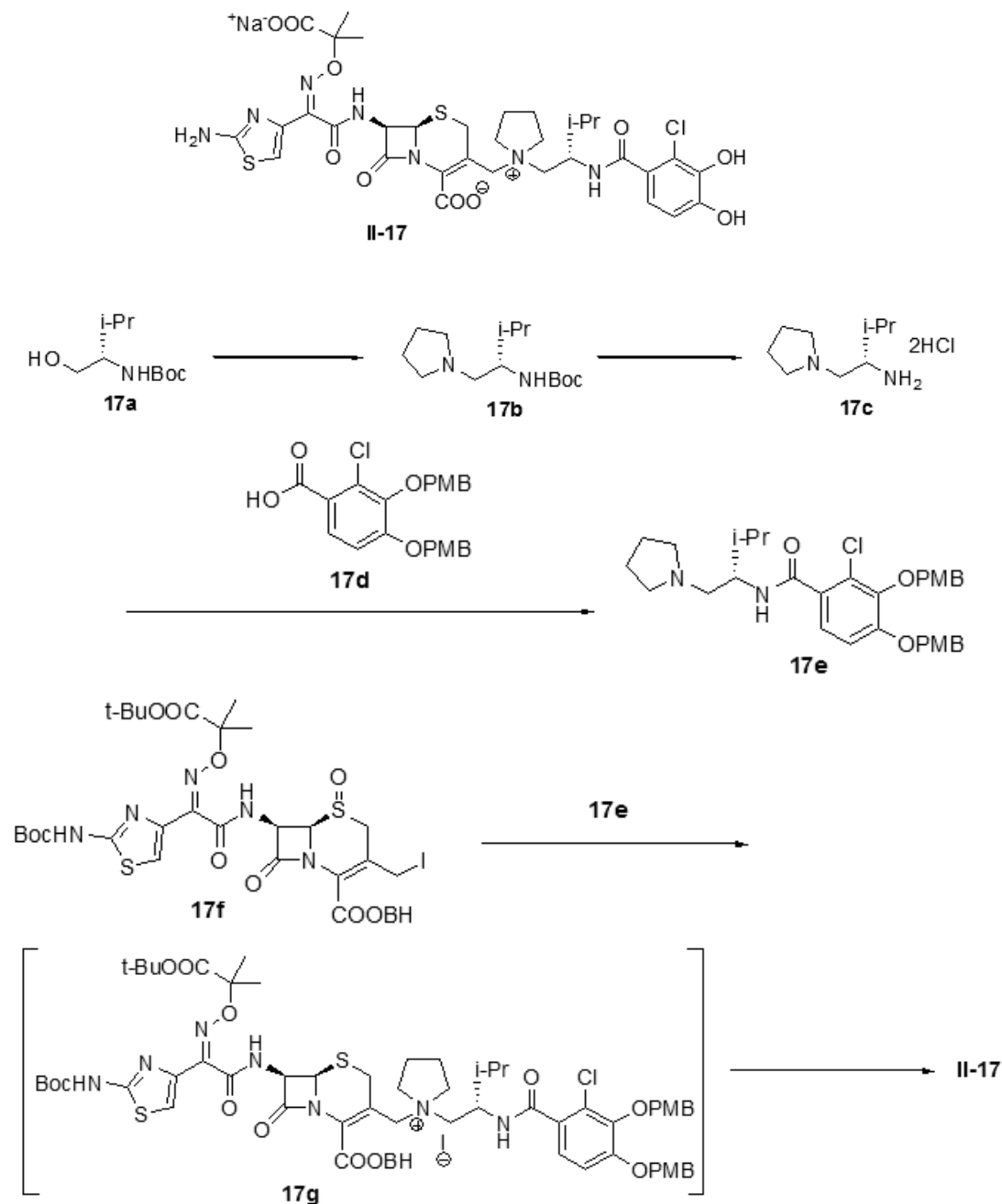
Análisis elemental para: $C_{36}H_{37}ClN_7O_{10}S_2Na \cdot 0.1NaHCO_3 \cdot 4.8H_2O$.

Calculado: C, 45.87; H, 4.98; Cl, 3.75; N, 10.37; S, 6.79 (%).

Encontrado: C, 45.85; H, 5.05; Cl, 3.93; N, 10.29; S, 6.72 (%)

EJEMPLO 59

Síntesis del compuesto (II-17)



Fórmula 133

10 Etapa (1): Compuesto 17a → Compuesto 17b → Compuesto 17c

Compuesto 17a (5.0 g, 24.6 mmol) se disuelve en cloruro de metileno (40 ml) y después trietilamina (6.82 ml, 49.2 mmol) se añade a esto, posteriormente se enfría a 0°C. Cloruro de metanosulfonilo (2.11 ml, 27.1 mmol) se añade gota a gota a la solución de reacción durante 10 minutos. La solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, y después carbonato ácido de sodio acuoso saturado se añade a esto, seguido por la extracción con

cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, y después sulfato de magnesio se elimina por filtración. El solvente después se evapora bajo presión reducida. Pirrolidina (26.4 ml, 320 mmol) se añade al residuo concentrado resultante, posteriormente, se calienta a 50°C durante 2.5 horas con agitación. El exceso de pirrolidina se evapora bajo presión reducida, y después acetato de etilo se añade al residuo concentrado resultante, seguido por la extracción con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N. A la capa acuosa se añade solución acuosa de hidróxido de sodio 2N hasta que la solución tiene un pH de 7-8, seguido por la extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se lava con agua, y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio se elimina por filtración, y después se concentra en vacío para producir el compuesto 17b como un sólido blanco. El compuesto 17b obtenido se usa para la siguiente reacción sin purificación.

La cantidad total de compuesto 17b obtenido se disuelve en cloruro de metileno (22 ml), y después ácido trifluoroacético (22.0 ml, 285 mmol) se añade, posteriormente se agita a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evapora bajo presión reducida, y acetato de etilo se añade posteriormente en el residuo concentrado, seguido de un enfriamiento a 0°C. Solución de ácido clorhídrico 4N/acetato de etilo (40 ml) después se añade a la solución, posteriormente se agita a 0°C durante 15 minutos. El sólido resultante se filtra, y después se seca en vacío para producir el compuesto 17c como un sólido blanco (3.50 g, 62%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (delta): 0.97 (6H, dd, J = 3.3, 6.9 Hz), 1.87-2.13 (5H, m), 2.93-3.15 (2H, m), 3.45-3.59 (4H, m), 3.76 (1H, br), 5.75 (2H, br).

Etapa (2): Compuesto 17c → Compuesto 17e

Compuesto 17d (6.43 g, 15 mmol) se disuelve en dimetilformamida (70 ml), posteriormente se enfría a 0°C, y después sal de ácido clorhídrico (3.16 g, 16.5 mmol) de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, y 1-hidroxibenzotriazol (2.53 g, 16.5 mmol) se añaden a esto a su vez, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La solución de reacción se enfría a 0°C otra vez, y después compuesto 17c (3.44 g, 15 mmol) y trietilamina (10.4 ml, 75 mmol) se añaden, posteriormente se agita a 0°C durante 2 horas y después se deja reposar a temperatura ambiente toda la noche. Se añade agua y tetrahidrofurano a la mezcla de reacción, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con carbonato ácido de sodio acuoso saturado, se lava con salmuera saturada, y luego se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio se elimina por filtración, y después el solvente se concentra en vacío. Diisopropiléter entonces se añade a los residuos resultantes. El sólido resultante se filtra, y después se seca en vacío para producir el compuesto 17e como un sólido blanco (6.21 g, 73%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (delta): 0.89 (6H, dd, J = 6.9, 16.2 Hz), 1.66 (4H, br), 1.84 (1H, td, J=7.2, 18.6 Hz), 2.39-2.51 (6H, m), 3.75 (1H, s), 3.76 (1H, s), 3.94 (1H, m), 4.87 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.87 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.97 (2H, d, J = 9.0 Hz).

Etapa (3): Compuesto 17e → Compuesto 17f → Compuesto 17g → Compuesto (II-17)

Compuesto 17e (1.20 g, 2.0 mmol) se disuelve en un solvente mezclado de dimetilformamida (6 ml) y tetrahidrofurano (2 ml), y después compuesto 17f (2.12 g, 2.0 mmol) y carbonato ácido de sodio (0.34 g, 4.0 mmol) se añade a esto, posteriormente se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se enfría a -40 ° C, y después tribromuro de fósforo (0.377 ml, 4 mmol) se añade, seguido por agitación a 0°C durante 1 hora. Agua enfriada con hielo después se añade a la mezcla de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, se lava con salmuera saturada, y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio se elimina por filtración, y después se evapora el solvente bajo presión reducida para proporcionar el compuesto 17g como un sólido formado color pardo. El compuesto 17g obtenido se usa para la siguiente reacción sin purificación.

A continuación, la cantidad completa de compuesto 17g obtenido se disuelve en cloruro de metileno (30 ml), y después anisol (2.19 ml, 20 mmol) y solución de cloruro de aluminio 2M/nitrometano (10 ml, 20 mmol) se añade a -40°C a su vez, posteriormente se agita a 0°C durante 1.5 horas. A la solución de reacción se añade ácido clorhídrico 2N, acetonitrilo, y diisopropiléter que se han enfriado a 0°C, seguida por la agitación para disolver completamente insolubles. La capa acuosa se separa a continuación. Resina HP20-SS se añade a la capa acuosa, y después acetonitrilo se concentra en vacío. La solución concentrada resultante se purifica por cromatografía de columna ODS. Una solución acuosa de hidróxido de sodio 0.2 N se añade a la solución del compuesto resultante deseado hasta que la solución tiene pH = 6.0. El exceso de hidróxido de sodio después se neutraliza por la adición de un pedazo de hielo seco. La solución obtenida se concentra en vacío, y después se liofiliza para producir el compuesto (II-17) como un polvo blanco (823 mg, 50%).

¹H-RMN (D₂O) δ (delta): 0.95-1.05 (5H, m), 1.49 (3H, s), 1.51 (3H, s), 2.07 (1H, br), 2.19 (4H, br), 3.43-3.69 (8H, m), 3.99 (1H, d, J = 16.8 Hz), 4.18 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.54 (1H, m), 5.37 (1H, d, J = 5.4 Hz), 5.90 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.73 (2H, m), 6.98 (1H, s).

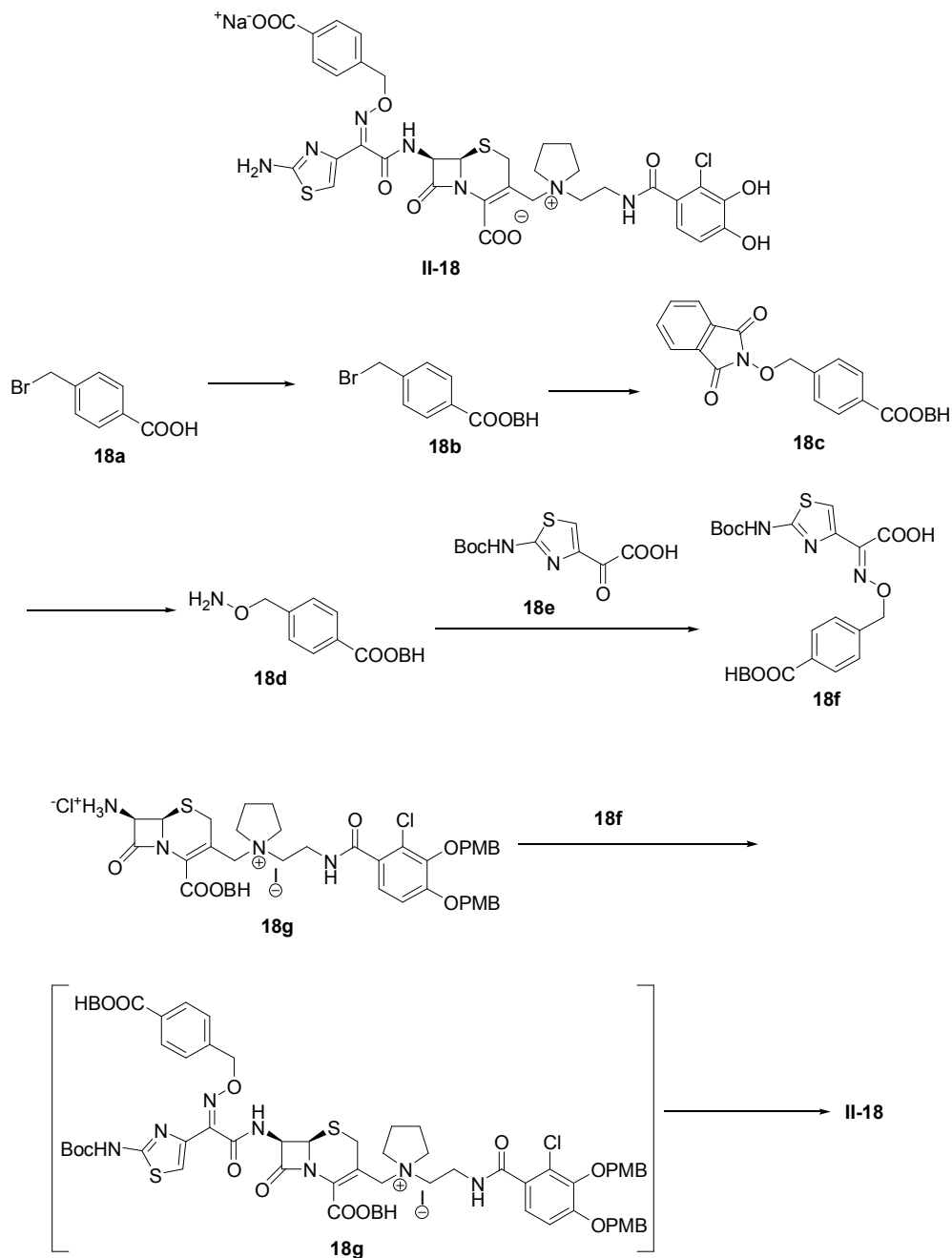
Análisis elemental para: C₃₃H₃₉ClN₇O₁₀S₂Na•0.2NaHCO₃•4.0H₂O.

Calculado: C, 44.05; H, 5.26; Cl, 3.92; N, 10.83; S, 7.09 (%).

Encontrado: C, 44.07; H, 5.30; Cl, 4.14; N, 10.72; S, 6.93 (%).

EJEMPLO 60

Síntesis del compuesto (II-18)



Fórmula 134

Etapa (1): Compuesto 18a → Compuesto 18b

Compuesto 18a (6.45 g, 30 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (70 ml), y después difenildiazometano (6.99 g, 36 mmol) se añadió a esto. La solución de reacción después se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, posteriormente se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentra en vacío, después metanol se agrega al residuo. El sólido resultante se filtra, y después se seca en vacío para producir el compuesto 18b como un sólido blanco (9.01 g, 79%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (delta): 4.50 (2H, s), 7.11 (1H, s), 7.25-7.49 (12H, m), 8.11 (2H, d, J = 8.1 Hz).

Etapa (2): Compuesto 18b → Compuesto 18c

Compuesto 18b (9.0 g, 23.6 mmol) y N-hidroxiftalimida (4.62 g, 28.3 mmol) se disuelve en dimetilformamida (90 ml), y después trietilamina (3.93 ml, 28.3 mmol) se añaden a esto, posteriormente se calienta a 50°C durante 1 hora con agitación. Agua enfriada con hielo y tetrahidrofurano, después se añaden a la solución de reacción, seguida por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con carbonato ácido de sodio acuoso saturado, se lava con salmuera saturada, y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio se elimina por filtración, y después el solvente se concentra en vacío. Después se añade n-hexano al residuo resultante. El sólido resultante se filtra, y después se seca en vacío para producir el compuesto 18c como un sólido blanco (9.28g, 85%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (delta): 5.27 (2H, s), 7.10 (1H, s), 7.25-7.44 (10H, m), 7.63 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.71-7.82 (4H, m), 8.14 (2H, d, J = 8.4 Hz).

Etapa (3): Compuesto 18c → Compuesto 18d → Compuesto 18f

Compuesto 18c (6.95 g, 15 mmol) se disuelve en cloruro de metileno (70 ml), posteriormente se enfría a 0°C, y después metilhidrazina (0.88 ml, 16.5 mmol) se añade en una porción, seguido por agitación a 0°C durante 1.5 horas. El sólido resultante se elimina por filtración. El solvente se evapora bajo presión reducida y, además se seca en vacío para producir el compuesto 18d como un sólido amarillo pálido. El compuesto 18d obtenido se usa para la siguiente reacción sin purificación.

Después una solución del compuesto 18e (4.08 g, 15 mmol) en metanol (40 ml) se enfría a 0°C. A esta solución se añade una solución de cloruro de metileno (20 ml) de la cantidad completa del compuesto 18c obtenido como se describe posteriormente, seguido de agitación a 0°C durante 1 hora y además a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentra en vacío, y después se añade agua al residuo, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, se lava con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio se elimina por filtración, y después el solvente se concentra en vacío. Después metanol se añade al residuo resultante, el sólido resultante se filtra, y después se seca en vacío para producir el compuesto 18f como un sólido blanco (6.23g, 71%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (delta): 1.46 (9H, s), 5.31 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.27-7.43 (7H, m), 7.52-7.55 (6H, m), 8.11 (2H, d, J = 8.4 Hz).

Etapa (4): Compuesto 18f → Compuesto 18g → Compuesto 18h → Compuesto (II-18)

Compuesto 18g (2.37 g, 2.22 mmol) se disuelve en cloruro de metileno (30 ml), posteriormente se enfría a -10°C. Después compuesto 18f (1.18 g, 2.0 mmol), sal de ácido clorhídrico (0.51 g, 2.67 mmol) de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, y piridina (0.233 ml, 2.89 mmol) se añade a esto a su vez, posteriormente se agita a -10°C durante 1.5 horas. Solución acuosa de ácido clorhídrico 2N (2 ml) se añade a la mezcla de reacción, y después se concentra en vacío. Después se añade agua a esto, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, se lava con salmuera saturada, y luego se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Después se elimina sulfato de magnesio por filtración, se evapora el solvente bajo presión reducida, y además se seca en vacío para producir el compuesto 18h como un sólido formado color pardo. El compuesto 18h obtenido se usa para la siguiente reacción sin purificación.

La cantidad completa del compuesto 18h obtenido se disuelve en cloruro de metileno (15 ml), posteriormente se enfría a -40°C, y después anisol (1.97 ml, 18 mmol) y ácido trifluoroacético (30 ml) se añaden a esto a su vez, seguido por agitación a 0°C durante 1 hora. El solvente se evapora bajo presión reducida, y después agua enfriada con hielo, acetonitrilo, y diisopropiléter se añaden a esto. Después de que la capa acuosa se separa, resina HP20-SS se añade a esto, el acetonitrilo se concentra en vacío. La solución mezclada resultante se purifica mediante cromatografía de columna ODS. Una solución acuosa de hidróxido de sodio 0.2 N se añade a la solución obtenida del compuesto deseado hasta que la solución tiene pH = 6.0, y después el exceso de hidróxido de sodio se neutraliza mediante la adición de una pieza de hielo seco. La solución resultante se concentra en vacío, y después se liofiliza para producir el compuesto (II-18) como un polvo blanco (138 mg, 7%).

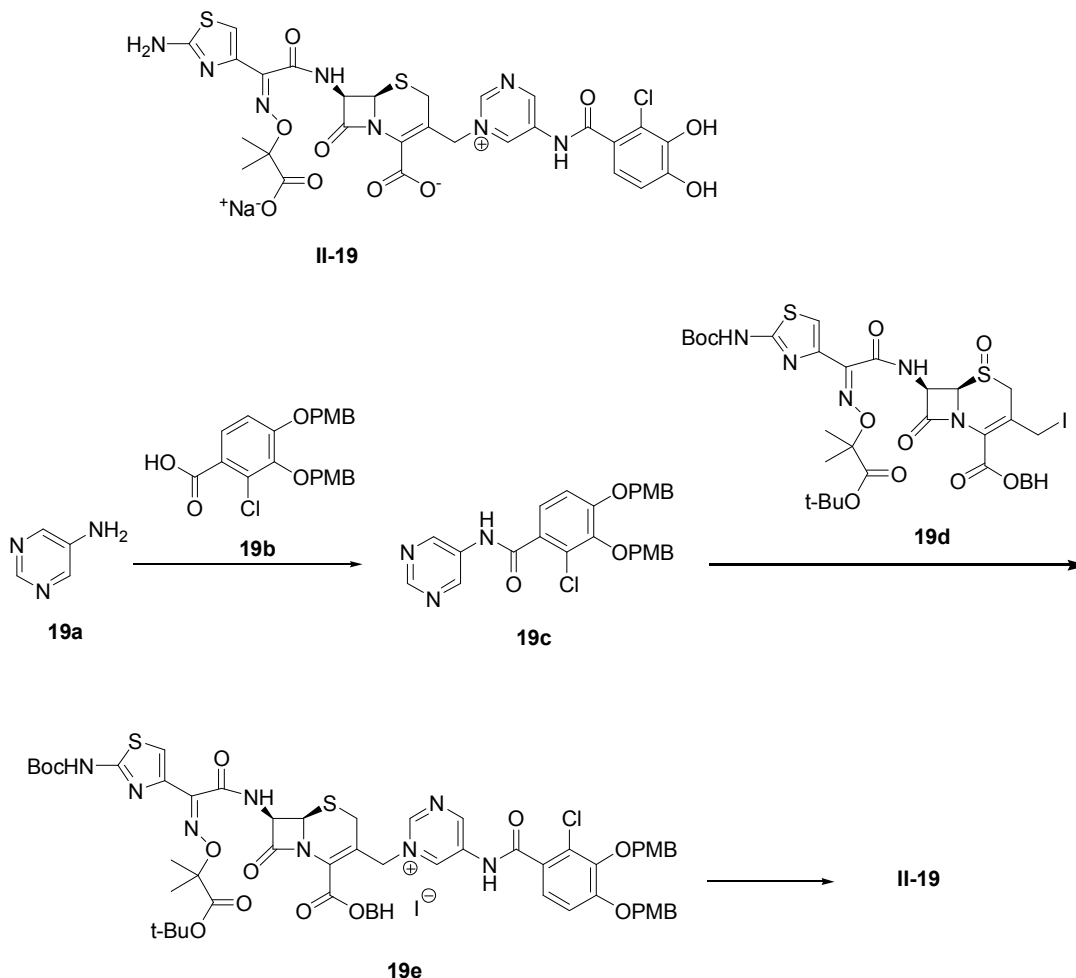
¹H-RMN (D₂O) δ (delta): 2.20 (4H, br), 3.24 (1H, d, J = 17.4 Hz), 3.41-3.91 (10H, m), 4.08 (1H, d, J = 14.1 Hz), 5.22 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.26 (2H, s), 5.76 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.80 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.93 (1H, s), 7.46 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.1 Hz).

Análisis elemental para: C₃₄H₃₃ClN₇O₁₀S₂Na•0.2NaHCO₃•5.6H₂O.

Calculado: C, 43.70; H, 4.76; Cl, 3.77; N, 10.43; S, 6.82 (%).

Encontrado: C, 43.67; H, 4.70; Cl, 3.80; N, 10.44; S, 7.05 (%).

EJEMPLO 61

Síntesis del compuesto (II-19)

Fórmula 135

Etapa (1): Compuesto 19a + Compuesto 19b → Compuesto 19c

- 5 5-aminopiridina 19a (0.951 g, 10 mmol), compuesto 19b (4.72 g, 11.00 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1.486 g, 11.00 mmol), y sal de ácido clorhídrico (2.109 g, 11.00 mmol) de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida se disuelven en dimetilacetamida (19.5 ml), posteriormente se agita a 70°C durante 8.5 horas. Se añade agua destilada a la solución de reacción, y entonces el sólido precipitado se filtra. El residuo filtrado se lava con carbonato ácido de sodio acuoso saturado, se lava con agua destilada, y después se lava con diisopropiléter. El residuo se disuelve en metanol, seguido por agitación durante 3.5 horas bajo reflujo. La solución de reacción se filtra, y después el residuo filtrado se lava con metanol. El residuo se seca en vacío para producir el compuesto 19c como un sólido blanco (1.41 g, 28%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (delta): 10.80 (1H, s), 9.09 (2H, s), 8.93 (1H, s), 7.48-7.26 (6H, m), 6.99 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 5.21 (2H, s), 4.93 (2H, s), 3.77 (3H, s), 3.75 (3H, s).

Etapa (2): Compuesto 19c + Compuesto 19d → Compuesto 19e

- 15 Compuesto 19c (0.506 g, 1.00 mmol) y compuesto 19d (0.940 g, 1.00 mmol) se disuelven en dimetilacetamida (3 ml), posteriormente se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. Dimetilformamida (30 ml) se añade a la solución de la reacción, seguido por enfriamiento a -40°C, y después tribromuro de fósforo (0.19 ml, 2.00 mmol) se añade a esto. La solución de reacción se agita a -40°C durante 3 horas, y después acetato de etilo y agua helada se añaden a esto. La capa orgánica se extrae con la operación de separación, luego se lava con salmuera saturada y, además se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El sulfato de magnesio se filtra, se evapora el solvente bajo presión reducida al compuesto 19e como un sólido formado. El 19e obtenido se utiliza para la siguiente reacción sin purificación.

Etapa (3): Compuesto 19e → Compuesto (II-19)

La cantidad total de compuesto 19e crudo obtenido por la reacción anterior se disuelve en cloruro de metileno (15 ml), posteriormente se enfría a -40°C . Anisol (1.09 ml, 10.0 mmol) y solución de cloruro de aluminio 2M/nitrometano (5.00 ml, 10.0 mmol) se añade a esto a su vez, seguido por agitación a 0°C durante 2 horas. A la solución de reacción se añade agua destilada, acetonitrilo, diisopropiléter, y la solución acuosa de ácido clorhídrico 2N, y luego se agita. Debido a que la precipitación aparece, el sobrenadante se separa por decantación. La capa acuosa se separa del sobrenadante por la operación de separación. La capa acuosa se combina con la decantación del residuo, y después solución acuosa de ácido clorhídrico 2N y acetonitrilo se agregan para producir una solución homogénea. Resina de HP20SS se añade a la solución, se concentra, se somete a cromatografía de columna que conecta la columna HP20SS y columna ODS posterior, y después se purifica. La solución resultante del compuesto deseado se concentra en vacío, y después se liofiliza para producir el compuesto (II-19) como un polvo blanco (58 mg, 8%).

¹H-RMN (D₂O) δ (delta): 8.34 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.86 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.58 (1H, s), 6.35 (1H, d, J = 2.2 Hz), 5.79 (1H, d, J = 4.7 Hz), 5.46 (1H, d, J = 4.7 Hz), 5.12 (1H, d, J = 10.6 Hz), 5.03-4.66 (3H, m), 4.48 (1H, d, J = 10.6 Hz), 1.32 (6H, s).
$$EM(m+1) = 733$$

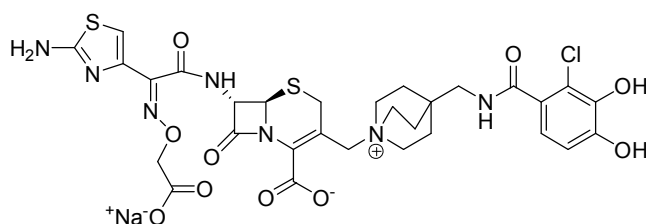
Análisis elemental para $C_{28}H_{24}ClN_8O_{10}S_2Na(NaHCO_3)_{1.5}(H_2O)_{6.1}$.

Calculado: C, 35.75; H, 3.83; Cl, 3.58; N, 11.31; S, 6.47; Na, 5.80 (%).

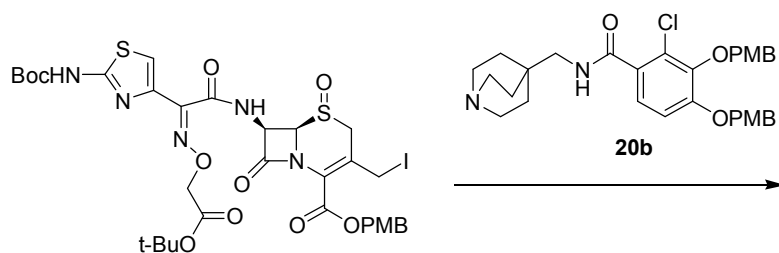
Encontrado: C, 35.53; H, 3.63; Cl, 5.26; N, 11.80; S, 6.59; Na, 3.04 (%).

EJEMPLO 62

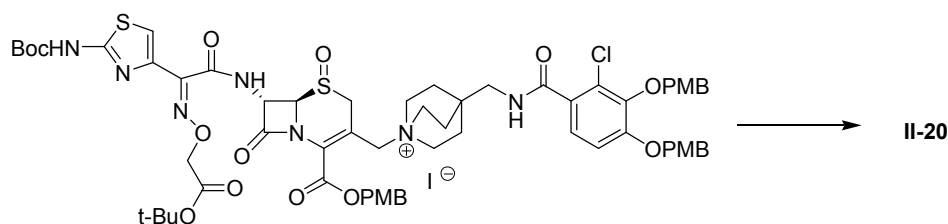
Síntesis del compuesto (II-20)



II-20



20a



20c

Fórmula 136

Etapa (1): Compuesto 20a + Compuesto 20b → Compuesto 20c

Compuesto 20a (1.00 g, 1.16 mmol) y compuesto 20b (0.606 g, 1.10 mmol) se disuelven en dimetilformamida (3.5

ml), posteriormente se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Acetato de etilo y solución acuosa de ácido clorhídrico 0.2N se añaden después a la solución de la reacción. La capa orgánica se separa, se lava con solución acuosa de ácido clorhídrico 0.2N, se lava con salmuera saturada, y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio se filtra, y después se evapora el solvente bajo presión reducida para producir 20c como un sólido formado. El compuesto 20c obtenido se usa para la siguiente reacción sin purificación.

Etapa (2): Compuesto 20c → Compuesto (II-20)

La cantidad completa del compuesto 20c crudo obtenido por la reacción previa se trata de manera similar como se describe anteriormente para producir el compuesto (II-20) como un polvo blanco (83 mg, 10%).

¹H-RMN (D₂O) δ (delta): 7.00 (1H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.23 (1H, d, J = 2.6 Hz), 5.13 (1H, d, J = 2.6 Hz), 4.94-4.56 (3H, m), 4.33 (1H, d, J = 13.6 Hz), 3.97-3.85 (2H, m), 3.53-3.33 (8H, m), 1.98-1.91 (6H, m).

EM (m+1) = 751

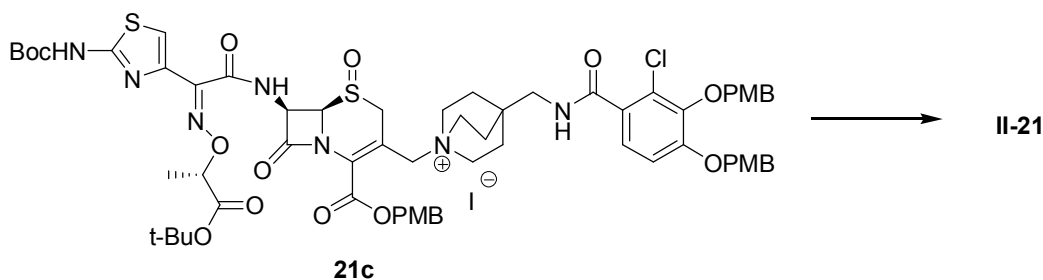
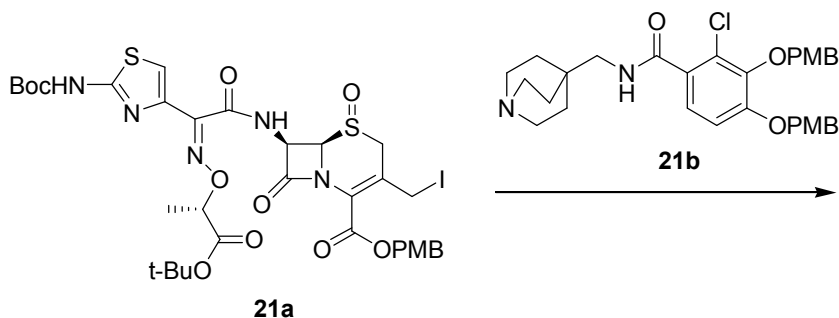
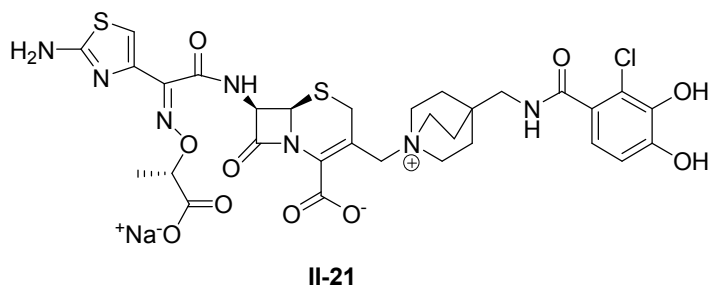
Análisis elemental para C₃₀H₃₁ClN₇NaO₁₀S₂(NaHCO₃)_{0.5}(H₂O)_{4.5}.

Calculado: C, 40.92; H, 4.56; Cl, 3.96; N, 10.95; S, 7.16; Na, 3.85 (%).

Encontrado: C, 40.76; H, 4.63; Cl, 4.09; N, 10.89; S, 7.34; Na, 2.77 (%).

EJEMPLO 63

Síntesis del compuesto (II-21)



Etapa (1): Compuesto 21a + Compuesto 21b → Compuesto 21c

Tratamiento similar al que se describe anteriormente produce el compuesto 20c como un sólido formado. El 20c obtenido se usa para la siguiente reacción sin purificación.

Etapa (2): Compuesto 21c → Compuesto (II-21)

- 5 La cantidad completa del compuesto 21c crudo obtenido por la reacción previa se trata de manera similar a como se describe anteriormente para producir el compuesto (II-21) como un polvo blanco (406 mg, 48%).

$^1\text{H-RMN}$ (D_2O) δ (delta): 6.98 (1H, s), 6.92 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.85 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.32 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 3.88-3.80 (2H, m), 4.86-4.55 (3H, m), 3.53-3.27 (8H, m), 1.94-1.88 (6H, m), 1.47 (3H, d, $J = 7.1$ Hz).

- 10 EM ($m+1$) = 765

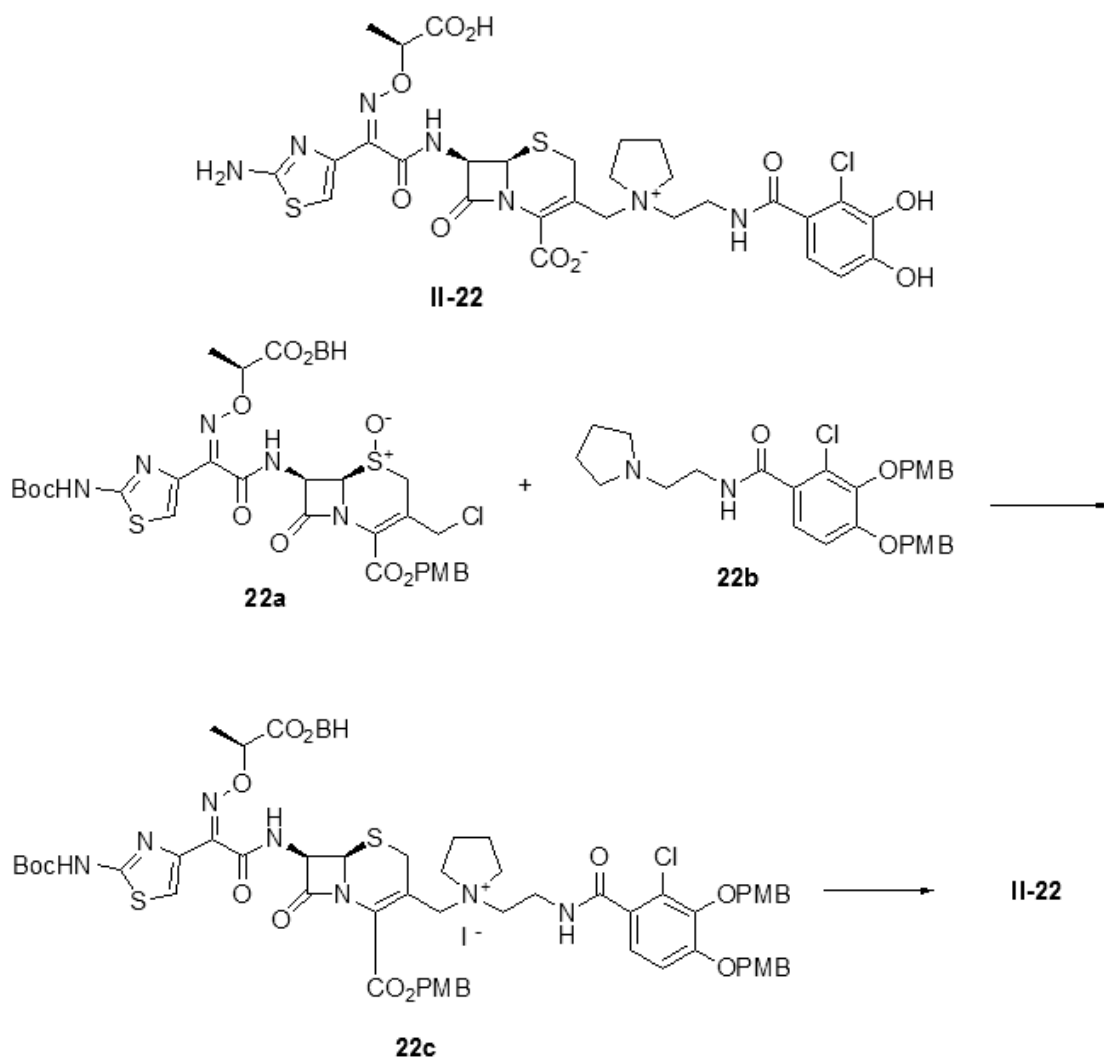
Análisis elemental para $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{ClN}_7\text{NaO}_{10}\text{S}_2(\text{NaHCO}_3)_{0.5}(\text{H}_2\text{O})_{4.5}$.

Calculado: C, 41.61; H, 4.71; Cl, 3.90; N, 10.78; S, 7.05; Na, 3.79 (%).

Encontrado: C, 41.78; H, 4.87; Cl, 4.01; N, 10.77; S, 7.07; Na, 2.74 (%).

EJEMPLO 64

15

Síntesis del compuesto (II-22)

Fórmula 138

Etapa (1): Compuesto 22a + Compuesto 22b → Compuesto 22c

De acuerdo con un método similar al descrito en *Bioorg. Med. Chem.* 2007, 15, 6716, el compuesto 22a obtenido (892 mg, 1 mmol) y el compuesto 22b (525 mg, 0.99 mmol) se disuelven en dimetilacetamida (3 ml), y después yoduro de potasio (450 mg, 3 mmol) se añade a la solución de reacción en un baño de agua, posteriormente se agita a temperatura ambiente durante 100 minutos. Dimetilformamida (6 ml) se añade a la solución de reacción, seguido por enfriamiento a 0°C, yoduro de potasio (1.33 g, 8 mmol) y el cloruro de acetilo (0.43 ml, 6 mmol) se añade a esto a su vez, posteriormente se agita a la misma temperatura durante una hora. La solución de reacción después se diluye con acetato de etilo. Una solución acuosa de sulfito ácido de sodio al 10% se añade a esto, y después la capa orgánica se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, y luego se seca sobre sulfato de magnesio. Sulfato de magnesio se filtra, y después se concentra en vacío para producir el compuesto 22c. Compuesto 22c se usa para la siguiente reacción sin purificación.

Etapas (2): Compuesto 22c → Compuesto (II-22)

La cantidad total del compuesto 22c crudo descrito anteriormente se disuelve en cloruro de metileno (8 ml) y anisol (1.1 ml, 10 mmol), y después se enfría a -40°C. Solución de cloruro de aluminio 2M/nitrometano (5 ml, 10 mmol) después se añade a esto, posteriormente se agita durante una hora en un baño de hielo. La solución de reacción se resuelve en una solución mezclada de solución acuosa de ácido clorhídrico 1N y acetonitrilo, y después diisopropiléter se añade a esto. Después de que la capa acuosa se separa, la resina HP-20SS se añade, y después se concentra en vacío. La solución concentrada se somete a cromatografía de columna ODS eluyendo con agua-acetonitrilo. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentran en vacío, y después se liofilizan para producir el compuesto (II-22) (338.3 mg, 46%) como un polvo.

EM: 738.03 (M+H)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (delta): 9.60 (1H, d, J = 8.52 Hz), 8.48 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.28 (2H, br s), 6.88-6.78 (3H, m), 5.78 (1H, dd, J = 8.2, 5.2 Hz), 5.19 (1H, d, J = 5.2 Hz), 5.08 (1H, d, J = 13.5 Hz), 4.63 (1H, q, J = 7.2 Hz), 3.96 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.87 (1H, d, J = 16.5 Hz), 3.60-3.55 (9H, m), 2.17-2.01 (4H, m), 1.45 (3H, d, J = 7.2 Hz).

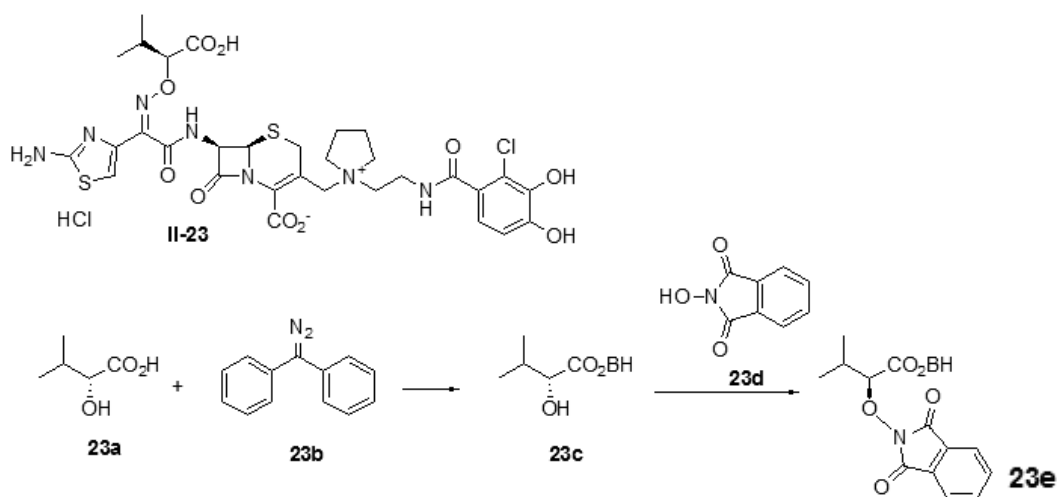
Análisis elemental para: C₂₉H₃₂ClN₇O₁₀S₂•5.1(H₂O).

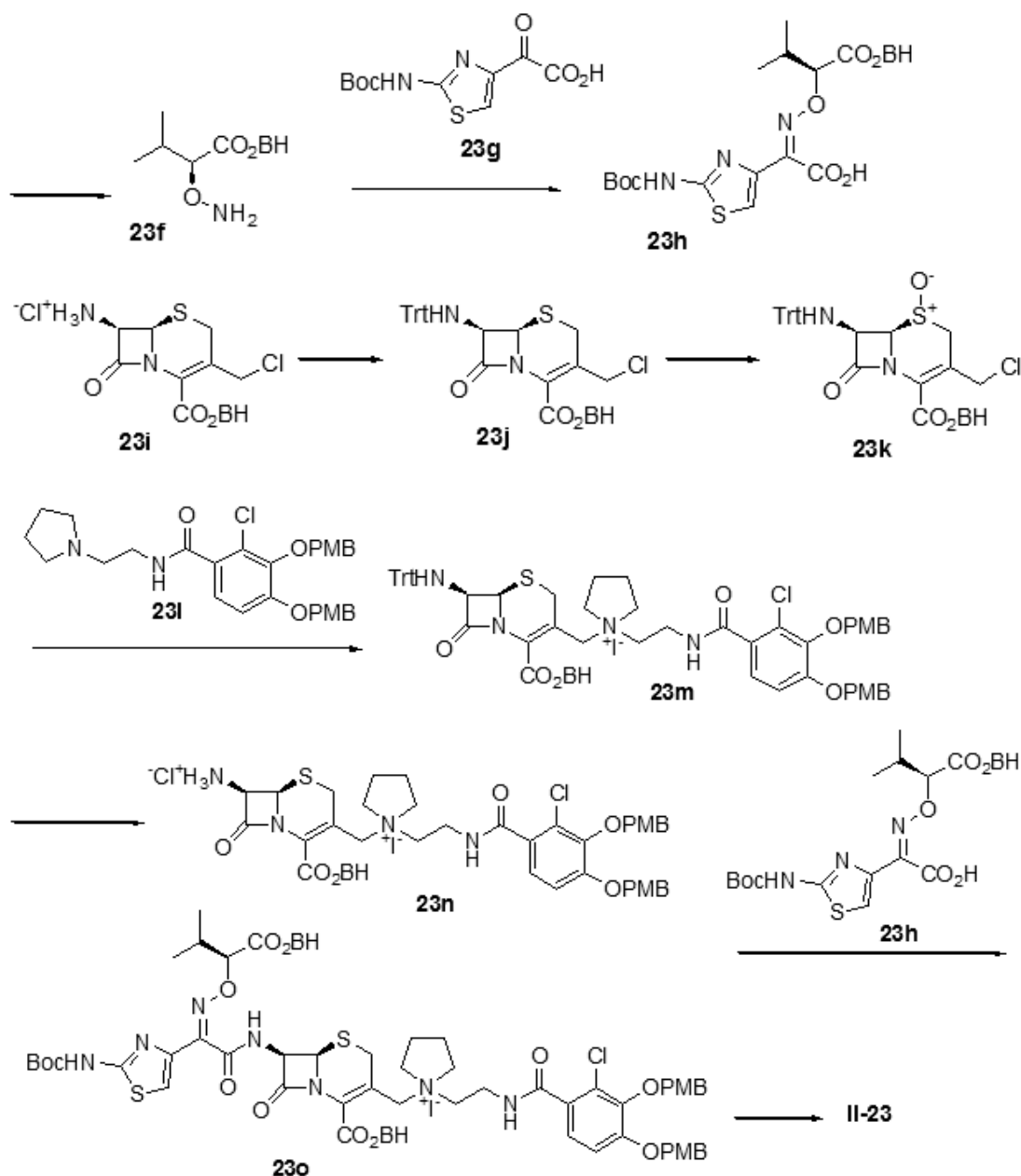
Calculado: C, 41.96; H, 5.12; N, 11.81; S, 7.73; Cl, 4.27 (%).

Encontrado: C, 41.91; H, 4.92; N, 12.07; S, 7.78; Cl, 4.08 (%).

EJEMPLO 65

Síntesis del compuesto (II-23)





Fórmula 139

Etapla (1): Compuesto 23a + Compuesto 23b → Compuesto 23c

- 5 Compuesto 23a (4 g, 33.9 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (50 ml). Mientras se agita, una solución de tetrahidrofurano (30 ml) de difenildiazometano 23b (6.91 g, 35.6 mmol) se añade gota a gota a esto. Después la solución de reacción se agita a temperatura ambiente por dos horas, se evapora el solvente bajo presión reducida. Después se añade n-hexano (100 ml) al residuo. El sólido resultante se filtra, y después se lava con n-hexano para producir el compuesto 23c (8.25 g, 86%) como un sólido.
- 10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (delta): 7.36-7.29 (10H, m), 6.96 (1H, s), 4.16 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 2.67 (1H, br s), 2.23-2.13 (1H, m), 1.02 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 0.77 (3H, d, $J = 7.0$ Hz).

Etapla (2): Compuesto 23c + Compuesto 23d → Compuesto 23a

- Compuesto 23c (8.17 g, 28.7 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (80 ml) y después trifetilfosfina (8.29 g, 31.6 mmol), el compuesto 23d (5.16 g, 31.6 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (6.15 ml, 31.6 mmol) se añade a esto a su vez. Después de agitar a temperatura ambiente durante tres horas, trifetilfosfina (1.51 g, 5.74 mmol), compuesto 23d (0.93 g, 5.74 mmol), y azodicarboxilato diisopropilo (1.1 ml, 5.74 mmol) se añadieron a esto a su vez,
- 15

seguido por agitación adicional durante 45 minutos. El solvente se evapora bajo presión reducida, y después metanol (120 ml) se añade. El sólido resultante se filtra, y después se lava con metanol para producir el compuesto 23e (7.46 g, 60%) como un sólido.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (delta): 7.79-7.72 (4H, m), 7.38-7.20 (10H, m), 6.98 (1H, s), 4.65 (1H, d, J = 7.14 Hz), 2.45-2.34 (1H, m), 1.18 (3H, d, J = 6.73 Hz), 1.00 (3H, d, J = 6.73 Hz).

Etapla (3): Compuesto 23e → Compuesto 23f → Compuesto 23h

Compuesto 23e (3.01 g, 7 mmol) se disuelve en cloruro de metileno (30 ml), y después metilhidrazina (0.39 ml, 7.35 mmol) se añade a esto bajo enfriamiento con hielo, posteriormente se agita a la misma temperatura durante una hora. El sólido resultante después se elimina por filtración. Se añade metanol (15 ml) al filtrado, y después el compuesto 23g (2.00 g, 7.35 mmol) se añade a esto bajo enfriamiento con hielo, posteriormente se agita a la misma temperatura durante tres horas. El solvente después se evapora bajo presión reducida. Acetato de etilo y agua se añaden a esto, y después la capa orgánica se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio se filtra, y después se evapora el solvente bajo presión reducida. Después de la evaporación, acetato de etilo se añade al sólido resultante para producir el compuesto 23h (1.66 g, 44%) como un sólido.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (delta): 7.38-7.26 (10H, m), 6.94 (1H, s), 4.96 (1H, d, J = 3.7 Hz), 2.41-2.30 (1H, m), 1.07 (3H, d, J = 7.0 Hz), 0.85 (3H, d, J = 7.0 Hz).

EM: 552.22 (M-H).

Etapla (4): Compuesto 23i → Compuesto 23j

Compuesto 23i (45.1 g, 100 mmol) se suspende en cloruro de metileno (750 ml), y después 2,6-lutidina (24.5 ml, 210 mmol) y cloruro de tritilo (30.7 g, 110 mmol) se añade bajo enfriamiento con hielo a su vez, posteriormente se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añade 2,6-lutidina (5.8 ml, 50 mmol) se añade a la solución de la reacción, seguido por agitación 165 minutos, y después cloruro de tritilo (8.37 g, 30 mmol) se añade a esto, posteriormente se agita durante 30 minutos. Además se añade 2,6-lutidina (5.8 ml, 50 mmol) a la solución de reacción, y después se deja reposar a temperatura ambiente durante toda la noche. Una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N se añade a la solución de reacción, y después la capa orgánica se separa. La capa orgánica se lava con agua, se lava con salmuera saturada, y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio se elimina por filtración, y después se evapora para producir el compuesto 23j (84.7 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (delta): 7.51-7.24 (25H, m), 6.98 (1H, s), 4.80 (1H, dd, J = 9.8, 4.8 Hz), 4.28-4.43 (3H, m), 3.49 (1H, d, J = 18.1 Hz), 3.35 (1H, d, J = 18.1 Hz), 3.00 (1H, d, J = 9.9 Hz).

Etapla (5): Compuesto 23j → Compuesto 23k

El compuesto crudo 23j (84.7 g) obtenido como se describe anteriormente se disuelve en cloruro de metileno, y después una solución de ácido m-cloroperbenzóico (75%, 23 g, 100 mmol) en cloruro de metileno (200 ml) se añade a esto bajo enfriamiento con hielo, posteriormente se agita a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añade además ácido m-cloroperbenzóico (75%, 6.90 g, 30 mmol), seguido de agitación durante 30 minutos bajo enfriamiento con hielo. Una solución acuosa de carbonato ácido de sodio se añade a la solución de reacción, y después la capa orgánica se separa. La capa orgánica se lava con solución acuosa de sulfito de sodio al 5%, se lava con agua, se lava con salmuera saturada, y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio se elimina por filtración, y después se evapora el solvente bajo presión reducida. El residuo resultante se disuelve en una pequeña cantidad de cloruro de metileno, y después diisopropiléter se añade. Después de que el sólido resultante se filtra, el residuo filtrado se lava con diisopropiléter, y después se seca en vacío para producir el compuesto 23k (59.8 g, 89%) como un sólido.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (delta): 7.57-7.28 (25H, m), 6.92 (1H, s), 4.89-4.84 (2H, m), 4.04 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.46-3.56 (3H, m), 3.05 (1H, d, J = 18.5 Hz).

Etapla (6): Compuesto 23k + Compuesto 231 → Compuesto 23m

Compuesto 23k (13.5 g, 20 mmol) y compuesto 231 (10.5 g, 20 mmol) se disuelve en dimetilacetamida (60 ml), y después se desgasifica en un baño de agua. Mientras la solución de reacción se agita, yoduro de potasio (8.99 g, 60 mmol) se añade a esto, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 90 minutos. Dimetilformamida (100 ml) se añade a la solución de reacción bajo enfriamiento con hielo, seguido por desgasificación, y después yoduro de potasio (26.6 g, 160 mmol) y cloruro de acetilo (8.56 ml, 120 ml) se añade a esto a su vez, posteriormente se agita a la misma temperatura durante una hora. La solución de reacción después se vierte en una solución de sulfito ácido de sodio (68 g) se disuelve en salmuera (1200 ml). El sólido resultante se filtra, y después se lava con agua. El residuo filtrado se disuelve en cloruro de metileno, se lava con agua, y después se lava con salmuera saturada. La capa orgánica después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio se elimina por filtración, y luego se evapora el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto 23m (27.3 g).

Etapla (7): Compuesto 23m → Compuesto 23n

5 El compuesto 23m crudo (27.3 g) obtenido como se describe anteriormente se disuelve en acetona (130 ml), y después solución acuosa de ácido clorhídrico 6N (4.93 ml, 29.6 mmol) se añade a esto a temperatura ambiente durante 3.5 horas. Cloruro de metileno (500 ml) se añade a la solución de reacción para diluir, y después secar sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio se elimina por filtración, y después se evapora el solvente bajo presión reducida para producir 23n (26.6 g).

EM: 903.35 (M + H).

Etapla (8): Compuesto 23n + Compuesto 23h → Compuesto 23o

10 Compuesto 23n (1.18 g, 1.1 mmol), compuesto 23h (554 mg, 1 mmol), y sal de ácido clorhídrico (253 mg, 1.32 mmol) de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida se disuelven en cloruro de metileno (15 ml), y después se enfría a 0°C. Piridina (0.12 ml, 1.43 mmol) se añade a la solución de reacción, seguido de agitación durante una hora bajo enfriamiento con hielo. Solución acuosa de ácido clorhídrico 2N (1 ml), acetato de etilo y agua se añaden a la solución de reacción, y después la capa orgánica se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio se elimina por filtración, y después se evapora el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto 23o (1.52 g).

EM: 1438.58 (M + H)

Etapla (9): Compuesto 23o → Compuesto (II-23)

20 El compuesto crudo 23o (1.52 g) obtenido como se describe anteriormente se disuelve en cloruro de metileno (8 ml) y anisol (1.1 ml, 10 mmol), y después se enfría a -40°C. Solución de cloruro de aluminio 2M/nitrometano (5 ml, 10 mmol) se añade a esto, seguido por agitación a una temperatura entre -10°C y -5°C durante una hora. La solución de reacción se disuelve en una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N y acetonitrilo, y después la capa acuosa se separa. Después la capa acuosa se lava con diisopropiléter, resina HP-20SS se añade a esto, y luego se concentra en vacío. La solución concentrada se somete a cromatografía de columna ODS, se eluye con solución acuosa de ácido clorhídrico-acetonitrilo. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentran en vacío, y después se liofilizan para producir el compuesto (II-23) (195.9 mg, 26%) como un polvo.

EM: 766.07 (M+H).

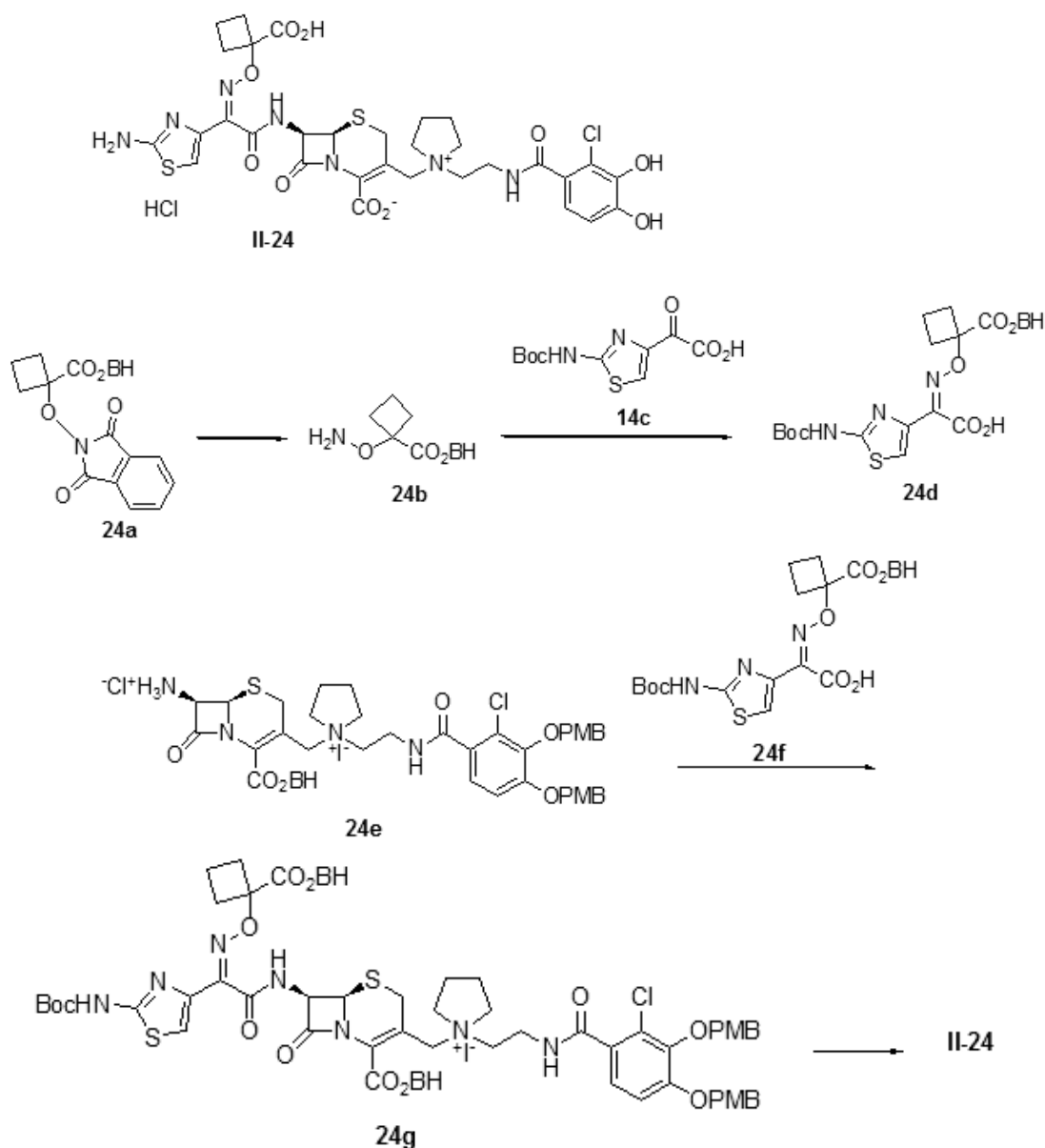
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (delta): 9.67 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.53 (1H, t, J = 5.2 Hz), 6.82 (1H, s), 6.78-6.75 (2H, m), 5.93 (1H, dd, J = 8.0, 5.2 Hz), 5.31 (1H, d, J = 5.0 Hz), 4.66 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.36 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.29 (2H, d, J = 14.6 Hz), 3.99 (3H, d, J = 17.1 Hz), 3.62-3.40 (9H, m), 2.15-1.89 (5H, m), 0.96 (6H, dd, J = 5.1, 6.7 Hz).

30 Análisis elemental para: C₃₁H₃₆ClN₇O₁₀S₂•4.2(H₂O)•1.9(HCl).

Calculado: C, 40.86; H, 5.12; N, 10.76; S, 7.04; Cl, 11.28 (%).

Encontrado: C, 40.86; H, 5.03; N, 10.72; S, 6.99; Cl, 11.20 (%).

EJEMPLO 66**Síntesis del compuesto (II-24)**



Fórmula 140

5 Etapa (1): Compuesto 24a → Compuesto 24b → Compuesto 24d

Compuesto 24a (2.99 g, 7 mmol), sintetizados de manera similar por un método descrito en *Bioorg. Med. Chem.* 2007, 15, 6716, se disuelve en cloruro de metileno (30 ml). Metilhidrazina (0.37 ml, 7 mmol) después se añade a esto bajo enfriamiento con hielo, posteriormente se agita a la misma temperatura durante una hora. El sólido que aparece durante la reacción después se elimina por filtración. Metanol (15 ml) se añade al filtrado, y después el compuesto 24c (1.91 g, 7 mmol) se añade a esto bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación a la misma temperatura durante una hora. Después de agitar a temperatura ambiente, durante otras tres horas, acetato de etilo y solución acuosa de ácido clorhídrico 0.1N se añade a esto. La capa orgánica se separa, se lava con agua, se lava con salmuera saturada, y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de que sulfato de magnesio se elimina por filtración, el solvente se concentra en vacío, y después diisopropiléter se añade al residuo. El sólido resultante se filtra, y después se lava con diisopropiléter para producir el compuesto 24d (2.29 g, 59%) como un sólido.

EM: 552.05 (M+H).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (delta): 7.37-7.23 (10H, m), 6.92 (1H, s), 2.64-2.51 (4H, m), 2.06-2.03 (2H, m), 1.55 (9H, s).

Etapa (2): Compuesto 24e + Compuesto 24f → Compuesto 24g → Compuesto (II-24)

Compuesto 24e (1.18 g, 1.1 mmol) y compuesto 24f (546 mg, 0.99 mmol) se usan, y el compuesto 24g y el compuesto (II-24) se obtienen de acuerdo con un procedimiento similar al que se describe anteriormente.

Compuesto 24g (1.67 g)

EM: 1437.59 (M+H).

5 Compuesto (II-24) (251.7 mg, 33%)

EM: 764.04 (M+H)

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (delta): 9.75 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.55 (1H, br s), 6.86-6.78 (2H, m), 5.97 (1H, dd, J = 8.2, 5.2 Hz), 5.35 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.68 (1H, d, J = 14.6 Hz), 4.31 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.02 (1H, d, J = 17.1 Hz), 3.66-3.10 (9H, m), 2.78-2.67 (2H, m), 2.46-1.84 (10H, m).

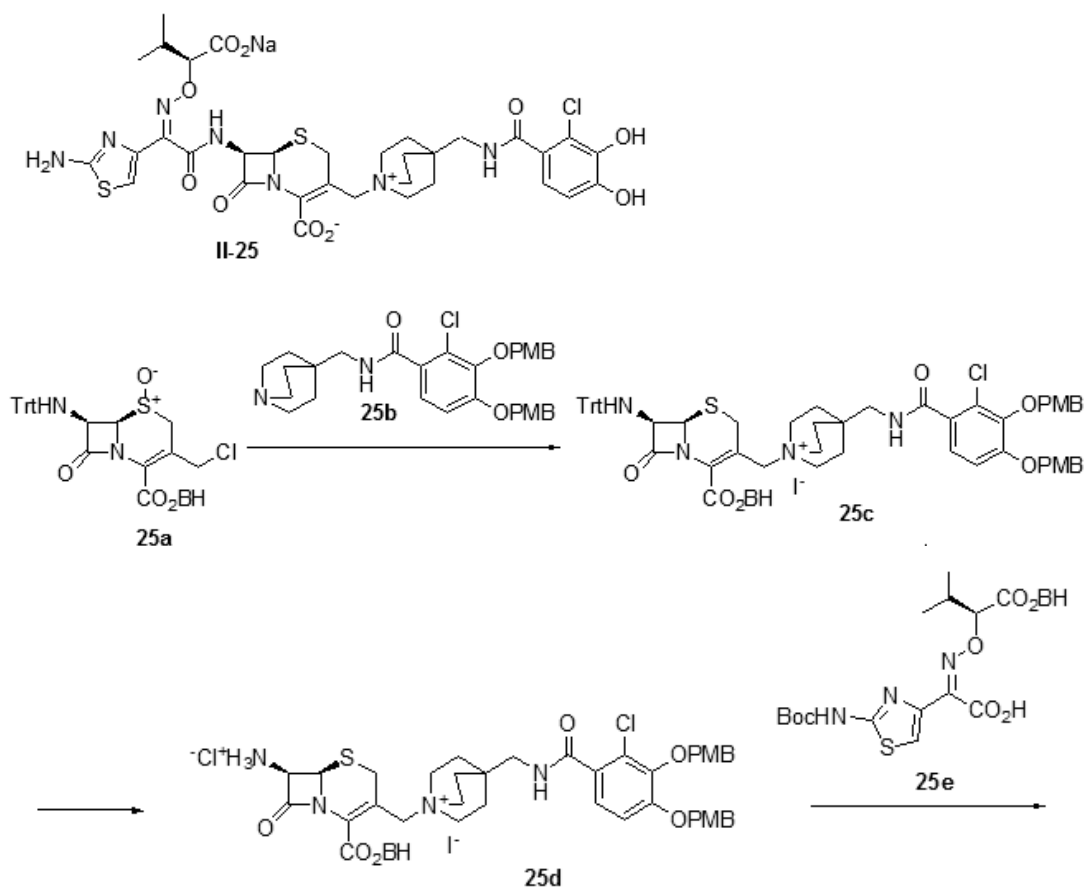
10 Análisis elemental para $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{ClN}_7\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 3.9(\text{H}_2\text{O}) \cdot 1.7(\text{HCl})$.

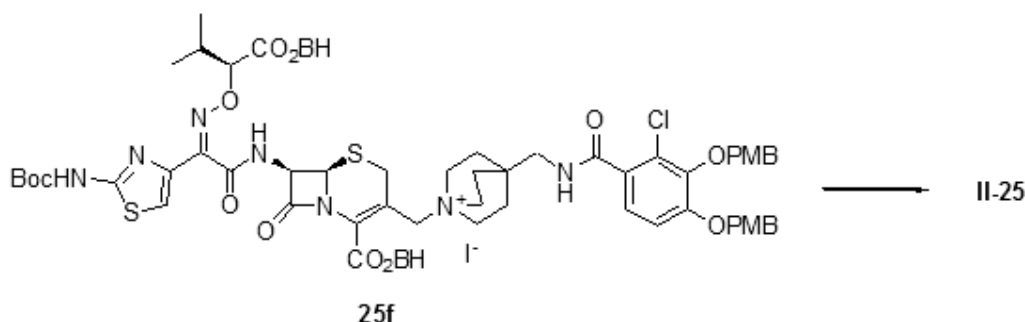
Calculado: C, 41.53; H, 4.89; N, 10.94; S, 7.15; Cl, 10.68 (%).

Encontrado: C, 41.33; H, 4.85; N, 11.66; S, 6.89; Cl, 10.75 (%).

EJEMPLO 67

Síntesis del compuesto (II-25)





Fórmula 141

Etapa (1): Compuesto 25a + Compuesto 25b → Compuesto 25c

Compuesto 25a (1.91 g, 2.83 mmol) y el compuesto 25b (1.56 g, 2.83 mmol) se disuelven en dimetilacetamida (9 ml), y después se desgasifican en un baño de agua. Mientras la solución de reacción se agita, yoduro de potasio (1.27 g, 8.49 mmol) se añade a esto, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 40 minutos. Dimetilformamida (15 ml) se añade a la solución de reacción bajo enfriamiento con hielo, seguido por desgasificación, y después yoduro de potasio (3.76 g, 22.6 mmol) y cloruro de acetilo (1.21 ml, 17.0 mmol) se añaden a esto a su vez, posteriormente se agita a la misma temperatura durante una hora. La solución de reacción después se vierte en una solución de sulfito ácido de sodio (8.5 g) disuelta en salmuera (150 ml). El sólido resultante se filtra, y después se lava con agua. El sólido obtenido se disuelve en cloruro de metileno, se lava con agua, y después salmuera saturada. La capa orgánica después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio se elimina por filtración, y después se evapora el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto 25c (3.56 g).

EM: 1171.44 (M + H).

Etapa (2): Compuesto 25c → Compuesto 25d

El compuesto 25c crudo (3.56 g) obtenido como se describe anteriormente se disuelve en acetona (20 ml), y después solución acuosa de ácido clorhídrico 6N (0.68 ml, 4.06 mmol) se añade a esto, posteriormente se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. Cloruro de metileno y metanol se añaden a la solución de la reacción para diluir, y después secar sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio se elimina por filtración, y después se evapora el solvente bajo presión reducida para producir 25d (3.83 g).

EM: 929.56 (M + H).

Etapa (3): Compuesto 25d + Compuesto 25e → Compuesto 25f

Compuesto 25d (1.20 g, 1.1 mmol) y compuesto 25e (554 mg, 1 mmol) se usan, y el compuesto 25f (1.34 g) se obtiene de acuerdo con un procedimiento similar al que se describe anteriormente.

EM: 1464.89 (M + H)

Etapa (4): Compuesto 25f → Compuesto (II-25)

La cantidad total de 25f obtenido como se describe anteriormente se disuelve en cloruro de metileno (2 ml) y anisol (0.83 ml, 7.63 mmol), y después se enfría con hielo. Ácido trifluoroacético (8.5 ml, 110 mmol) después se añade a esto, posteriormente se agita bajo enfriamiento con hielo durante una hora. Ácido trifluoroacético (2 ml) se añade adicionalmente a esto, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de que el solvente se evapora bajo presión reducida, diisopropiléter se añade a esto, y después el sólido resultante se filtra. El sólido obtenido después se disuelve en acetonitrilo y una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N. Resina HP-20SS se añade a esto, y después se concentra en vacío. La solución concentrada después se somete a cromatografía de columna ODS, se eluye con agua-acetonitrilo. Una solución acuosa de hidróxido de sodio 0.2N después se añade a las fracciones que contienen el compuesto deseado para obtener una sal de sodio. El solvente se concentra en vacío, y después se liofiliza para producir el compuesto (II-25) (201.2 mg, 29%) como un polvo.

EM: 792.21 (M+H)

¹H-RMN (D₂O) δ (delta): 6.97 (1H, s), 6.90-6.83 (2H, m), 5.85 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.34 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.58 (1H, d, J = 14.5 Hz), 4.34 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.89-3.83 (2H, m), 3.50-3.33 (9H, m), 2.15-2.13 (1H, m), 1.98-1.84 (6H, m), 0.99 (6H, t, J = 6.9 Hz).

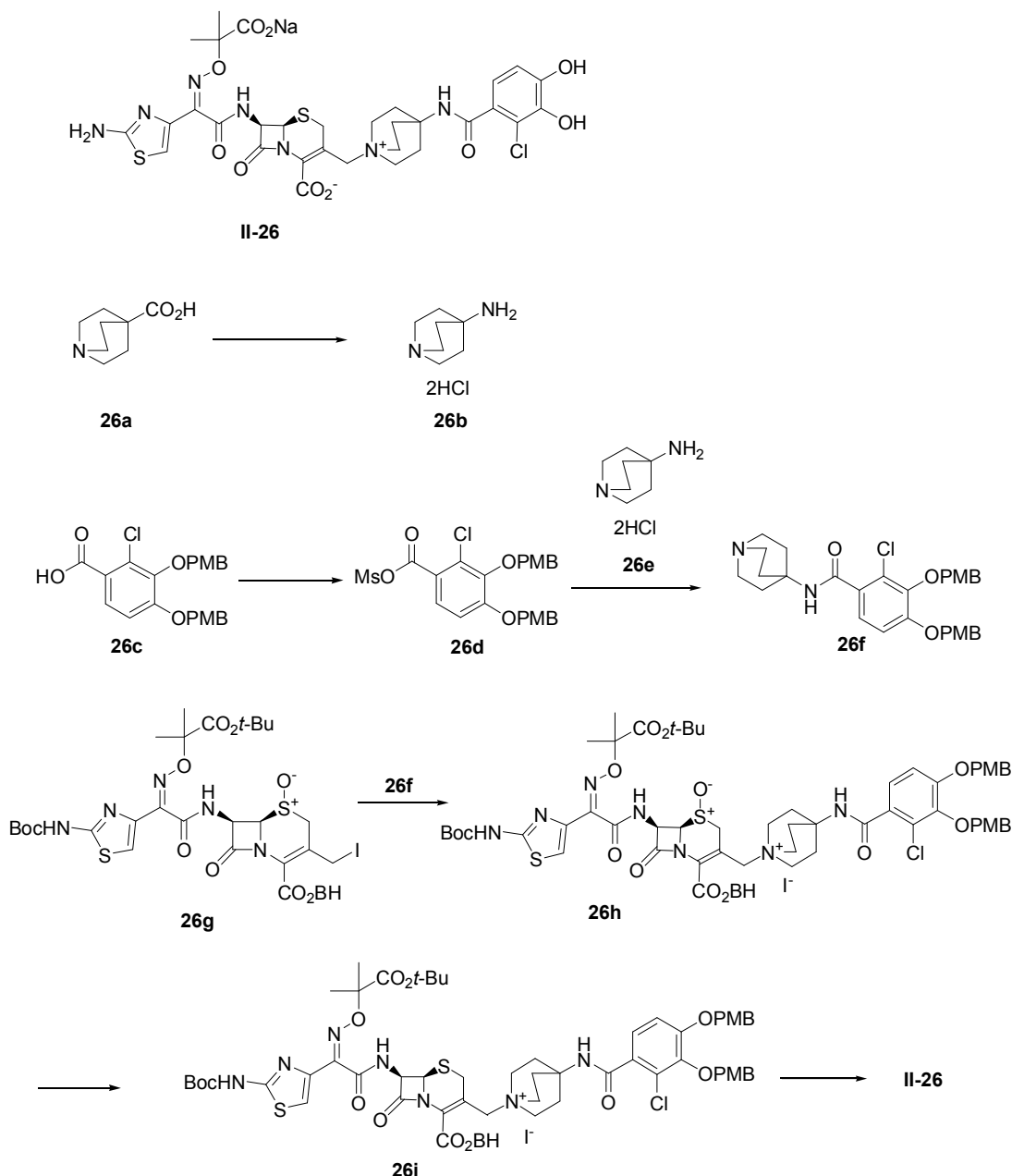
Análisis elemental para C₃₃H₃₇ClN₇O₁₀S₂Na•4.8(H₂O)•0.1(NaHCO₃).

Calculado: C, 43.73; H, 5.18; N, 10.78; S, 7.05; Cl, 3.90; Na, 2.78 (%).

Encontrado: C, 43.87; H, 5.17; N, 10.72; S, 6.63; Cl, 3.94; Na, 2.88 (%).

EJEMPLO 68

Síntesis del compuesto (II-26)



Fórmula 142

Etapla (1): Compuesto 26a → Compuesto 26b

Al compuesto 26a (1g, 6.44 mmol), sintetizado de manera similar por un método descrito en *Helv. Chim. Acta.* 1954, 37, 1672, se añade cloruro de tionilo (7 ml), posteriormente se calienta a reflujo durante dos horas. Después cloruro de tionilo se evapora bajo presión reducida, xileno se añade a esto, y después se concentra en vacío otra vez. La solución concentrada se enfría a 0°C, y después una solución acuosa (25 ml) de azida de sodio (1.67 g, 25.7 mmol) se añade a esto con agitación, seguido de agitación a la misma temperatura durante 10 minutos. Carbonato de potasio después se añade a la solución de reacción hasta que cesa la efervescencia. Después de la extracción con tolueno, la capa orgánica se lava con sulfato de magnesio anhidro, y después sulfato de magnesio se elimina por filtración. La solución resultante después se calienta a reflujo durante 45 minutos. Después la extracción con

solución acuosa de ácido clorhídrico 6N, la capa acuosa separada además se calienta a reflujo durante 150 minutos. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y después se concentra en vacío. Después isopropanol se añade al residuo, el sólido resultante se filtra, se lava con isopropanol, y después se seca en vacío para producir el compuesto 26b (655.9 mg, 51%).

5 ^1H -RMN (D_2O) δ (delta): 3.57 (6H, t, J = 7.6 Hz), 2.26 (6H, t, J = 7.6 Hz).

EM: 127.11 (M+H).

Etapas (2): Compuesto 26c $\rightarrow$ Compuesto 26d + Compuesto 26b $\rightarrow$ Compuesto 26e

10 Compuesto 26c (858 mg, 2 mmol) se disuelve en dimetilacetamida (9 ml), y después se enfría a -15°C . Trietilamina (0.33 ml, 2.4 mmol) se añade a la solución, y después cloruro de metanosulfonilo (0.20 ml, 2.6 mmol) se añade a esto, seguido de agitación durante 30 minutos a temperatura entre -10°C y -5°C . La solución de reacción se enfría a -15°C , y después trietilamina (0.92 ml, 7.2 mmol) y el compuesto 26b (478 mg, 2.4 mmol) se añaden a esto a su vez, posteriormente se agita durante 90 minutos bajo enfriamiento con hielo. Una solución acuosa de hidróxido de sodio 0.2 N se añade a la solución de reacción, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, se lava con salmuera saturada, y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio se elimina por filtración, y después el solvente se concentra en vacío. La solución concentrada se somete a cromatografía de columna en gel de sílice, se eluye con cloroformo/metanol. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentran en vacío para producir el compuesto 26e (459.5 mg, 43%).

EM: 537.19 (M + H).

20 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (delta): 7.37-7.34 (4H, m), 6.91 (2H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 6.83 (2H, d, J = 8.5 Hz), 5.85 (1H, br s), 5.08 (2H, s), 4.94 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.01 (6H, t, J = 7.6 Hz), 1.98 (6H, t, J = 7.6 Hz).

Etapas (3): Compuesto 26f + Compuesto 26e $\rightarrow$ Compuesto 26g

25 Compuesto 26f (450 mg, 0.84 mmol) se disuelve en dimetilformamida (3 ml), después se desgasifica. Compuesto 26e (783 mg, 0.84 mmol) después se añade a esto, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 40 minutos. Después la solución de reacción se diluye con acetato de etilo, se añade solución acuosa de sulfito ácido de sodio al 10%, y luego la capa orgánica se separa. La capa orgánica se lava con agua, y después se lava con salmuera saturada. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, y después sulfato de magnesio se filtra. El solvente se evapora bajo presión reducida para producir el compuesto 26g (1.04 g).

EM: 1343.92 (M + H).

Etapas (4): Compuesto 26g $\rightarrow$ Compuesto 26h

30 La cantidad total (1.04 g) del compuesto 26g crudo obtenido como se describe anteriormente se disuelve en dimetilformamida (6 ml), y después se enfría a -40°C . Tribromuro de fósforo (0.10 ml, 1.06 mmol) se añade a la solución de reacción, seguido por agitación a la misma temperatura durante 40 minutos. Acetato de etilo se añade a la solución de reacción para diluir, y después la capa orgánica se separa. La capa orgánica se lava con agua, y después se lava con salmuera saturada. Después la capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, el sulfato de magnesio se filtra, y después se evapora el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto 26h (931 mg).

EM: 1327.87 (M + H)

Etapas (5): Compuesto 26h $\rightarrow$ Compuesto (II-26)

40 La cantidad completa (931 mg) del compuesto 26h crudo obtenido como se describe anteriormente se usa, y es tratado de acuerdo con un procedimiento similar al que se describe anteriormente, y por lo tanto el compuesto (II-26) (292.7 mg, 59%) se obtiene como polvo.

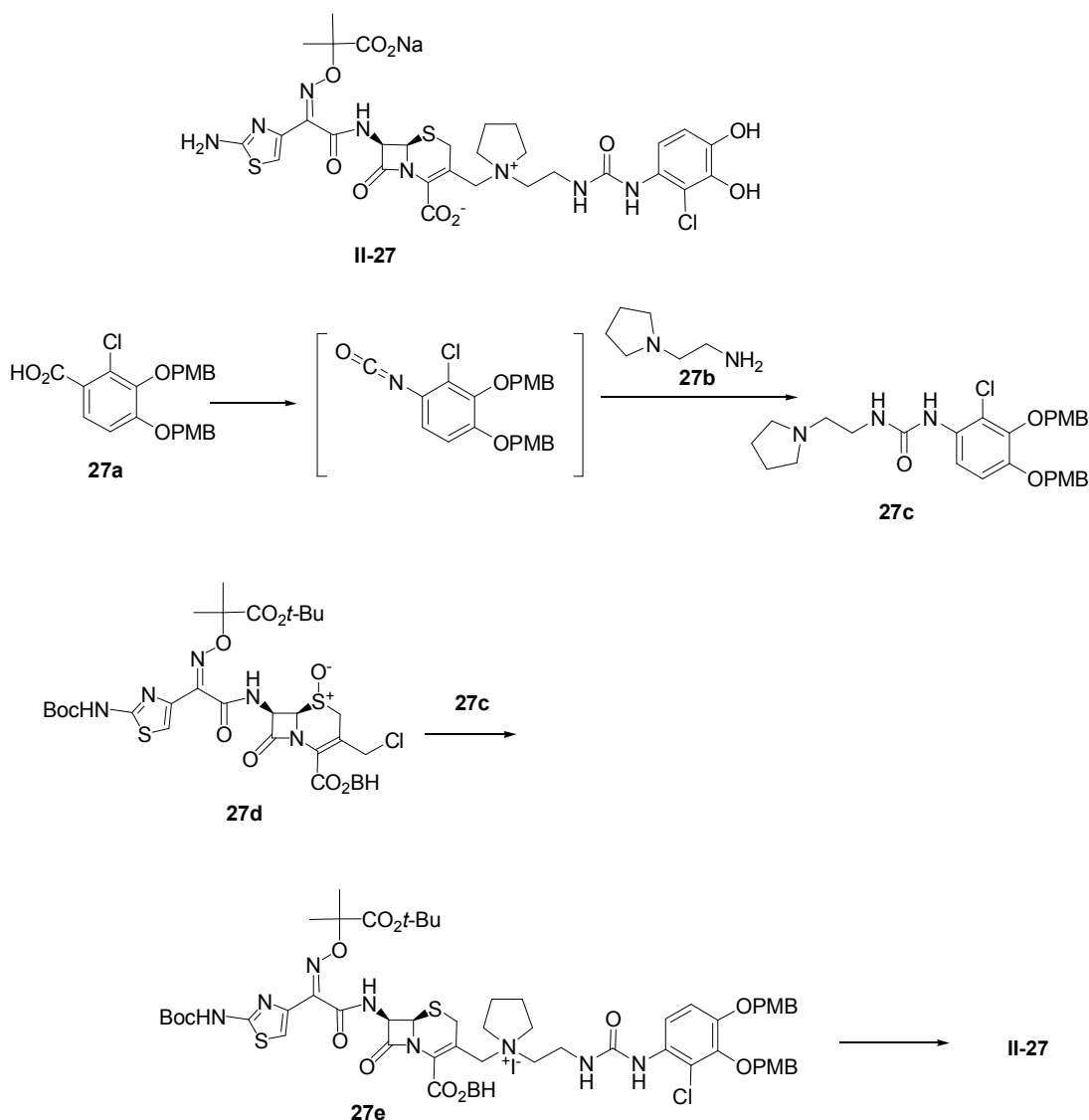
EM: 764.28 (M + H).

45 ^1H -RMN (D_2O) δ (delta): 6.99 (1.0H, s), 6.89 (2H, dd, J = 8.1, 14.5 Hz), 5.89 (1H, d, J = 5.0 Hz), 5.37 (1H, d, J = 5.0 Hz), 4.63 (1H, d, J = 13.1 Hz), 3.92 (2H, dd, J = 15.0, 10.4 Hz), 3.49-3.79 (6H, m), 3.43 (1H, d, J = 17.5 Hz), 2.34-2.56 (6H, m), 1.52 (6H, d, J = 4.6 Hz).

Análisis elemental para $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{ClN}_7\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}\cdot 6.6(\text{H}_2\text{O})\cdot 0.2(\text{NaHCO}_3)$.

Calculado: C, 40.65; H, 5.07; N, 10.64; S, 6.96; Cl, 3.85; Na, 2.99 (%).

Encontrado: C, 40.54; H, 4.85; N, 10.81; S, 7.26; Cl, 3.79; Na, 3.05 (%).

EJEMPLO 69**Síntesis del compuesto (II-27)**

Fórmula 143

5 Etapa (1): Compuesto 27a + Compuesto 27b → Compuesto 27c

Compuesto 27a (2.14 g, 5 mmol) se suspende en tolueno (25 ml), y después trietilamina (0.83 ml, 6 mmol) y difenilfosforil azida (1.29 ml, 6 mmol) se añaden a esto a su vez, seguido por calentamiento a reflujo durante una hora. Compuesto 27b (0.86 g, 7.5 mmol) después se añade, posteriormente se calienta a reflujo durante otras dos horas. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y después se evapora el solvente bajo presión reducida. Se añade agua al residuo, seguido por la extracción con acetato de etilo y tetrahidrofurano, y después se concentra la capa orgánica en vacío. Isopropanol se añade al residuo resultante, y después el sólido resultante se filtra para producir 27c (1.84 g, 68%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (delta): 8.65 (1H, br s), 7.91 (1H, br s), 7.67 (1H, dd, J = 14.9, 9.6 Hz), 7.39 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.29 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 18.4, 8.9 Hz), 6.95 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.86 (2H, d, J = 7.8 Hz), 5.06 (2H, s), 4.89 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.29-3.10 (2H, m), 2.48-2.42 (6H, m), 1.70-1.67 (4H, m).

EM: 540.36 (M+H).

Etapa (2): Compuesto 27d + Compuesto 27c → Compuesto 27e

Compuesto 27d (1011 mg, 1.2 mmol) se disuelve en dimetilacetamida (5 ml), y después se desgasifica en un baño de agua. Yoduro de potasio (540 mg, 3.6 mmol) después se añade a esto, seguido por agitación a temperatura

ambiente durante 20 minutos. Compuesto 27c (648 mg, 1.2 mmol) se añade a la solución de reacción, posteriormente se agita a temperatura ambiente durante una hora. Acetato de etilo y el agua se añaden a la solución de reacción, e insolubles se eliminan por la filtración. La capa orgánica separada del filtrado se lava con solución acuosa de sulfito ácido de sodio al 10%, se lava con agua, se lava con salmuera saturada, y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio se elimina por filtración, y después el solvente se concentra en vacío. El residuo concentrado se disuelve en dimetilformamida (12 ml), y después se enfría a -40°C. Tribromuro de fósforo (0.17 ml, 1.84 mmol) se añade a esto, seguido por agitación a la misma temperatura durante 90 minutos. Acetato de etilo se añade a la solución de reacción para diluir, y después agua se añade a esto. La capa orgánica se separa, y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio se filtra, y después se evapora el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto 27e (1.05 g).

EM: 1330.11 (M+H)

Etapa (3): Compuesto 27e → Compuesto (II-27)

La cantidad total (1.05 g), del compuesto crudo 27e obtenido como se describe anteriormente se usa, y se trata de acuerdo con un procedimiento similar al descrito anteriormente, y por lo tanto el compuesto (II-27) (90.7 mg, 16%) se obtiene como polvo.

EM: 767.37 (M + H).

¹H-RMN (D₂O) δ (delta): 6.99 (1H, s), 6.88 (2H, s), 5.87 (1H, d, J = 4.9 Hz), 5.35 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.78 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.08 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.91 (1H, d, J = 16.9 Hz), 3.76-3.33 (9H, m), 2.25-2.15 (4H, m), 1.50 (6H, d, J = 4.1 Hz).

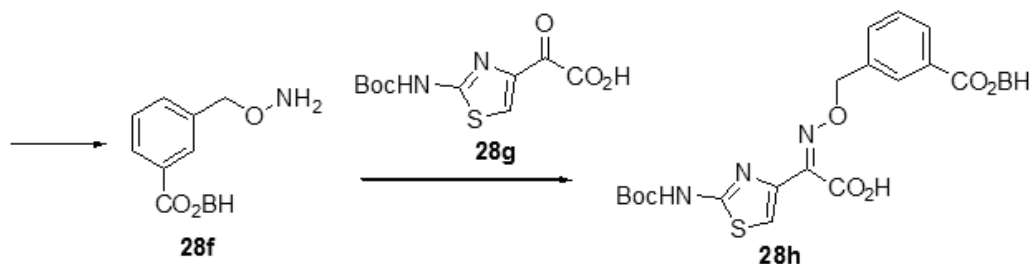
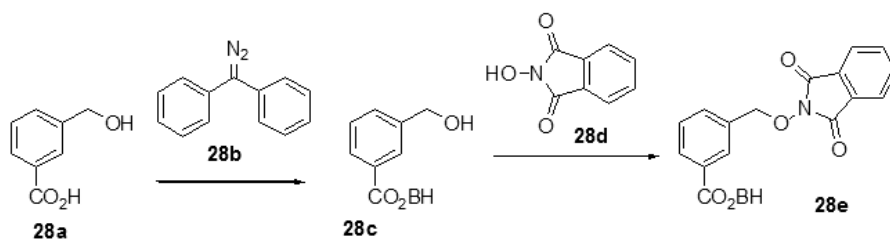
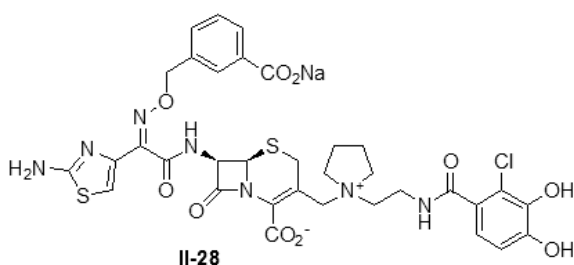
Análisis elemental para C₃₀H₃₄ClN₈O₁₀S₂Na•5.7(H₂O).

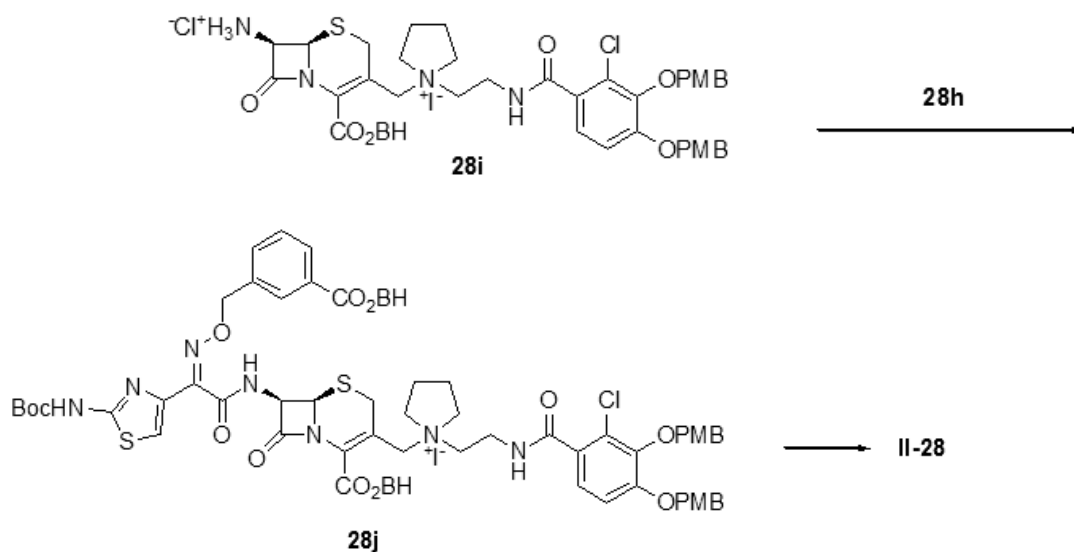
Calculado: C, 40.40; H, 5.13; N, 12.56; S, 7.19; Cl, 3.98; Na, 2.58 (%).

Encontrado: C, 40.37; H, 5.00; N, 12.48; S, 7.48; Cl, 3.83; Na, 2.36 (%).

EJEMPLO 70

Síntesis del compuesto (II-28)





Fórmula 144

Etapa (1): Compuesto 28a + Compuesto 28b → Compuesto 28c

5 Compuesto 28a (4.29 g, 28.2 mmol), se sintetiza de manera similar por un método descrito en *J. Org. Chem.* 1993, 58, 6372, se disuelve en tetrahidrofurano (40 ml), y después se añade difenildiazometano 28b (8.21 g, 42.3 mmol), seguido por calentamiento a reflujo durante 20 horas. El solvente se evapora bajo presión reducida, y después se somete a cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-hexano. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentran en vacío para producir el compuesto 28c (7.95 g, 89%).

10 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (delta): 8.11 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.48-7.26 (9H, m), 7.12 (1H, s), 4.76 (2H, d, J = 5.7 Hz), 1.78 (1H, t, J = 5.7 Hz).

Etapa (2): Compuesto 28c + Compuesto 28d → Compuesto 28e

15 Al compuesto 28c (7.95 g, 25.0 mmol) se añade tetrahidrofurano (140 ml), y después N-hidroxiftalimida 28d (4.89 g, 30 mmol) y trifetilfosfina (7.86 g, 30 mmol) se añade a esto a su vez, posteriormente se enfría a 0°C. Después se añade diisopropil azodicarboxilato (7.28 ml, 37.5 mmol) a la solución de reacción, seguido por agitación a temperatura ambiente durante dos horas. El solvente se evapora bajo presión reducida. Después se añade metanol al residuo resultante bajo enfriamiento con hielo, el sólido resultante se filtra, y después se seca en vacío para producir el compuesto 28e (7.84 g, 68%).

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (delta): 8.24 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.85-7.78 (3H, m), 7.75-7.68 (2H, m), 7.51 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.43 (4H, dd, J = 7.9, 1.4 Hz), 7.38-7.26 (6H, m), 7.10 (1H, s), 5.27 (2H, s).

Etapa (3): Compuesto 28e → Compuesto 28f → Compuesto 28h

25 Al compuesto 28e (5.56 g, 12 mmol) se añade cloruro de metileno (25 ml), y después metilhidrazina (0.64 ml, 12 mmol) se añade a esto bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación a la misma temperatura durante una hora. El solvente se evapora bajo presión reducida, y después metanol (45 ml) se añade. Bajo enfriamiento con hielo, el compuesto 28g (3.27 g, 12 mmol) después se añade, posteriormente se agita durante tres horas. El solvente se evapora bajo presión reducida, y después acetato de etilo, tetrahidrofurano, y salmuera saturada se añaden a esto. La capa orgánica se separa, y después el solvente se evapora bajo presión reducida para producir el compuesto 28h (7.49 g, 97%).

30 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (delta): 8.11 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.46-7.24 (12H, m), 7.12 (1H, s), 5.26 (2H, s).

Etapa (4): Compuesto 28i + Compuesto 28h → Compuesto 28j

Compuesto 28i (1.60 g, 1.5 mmol) y Compuesto 28h (793 mg, 1.35 mmol) se usan, y Compuesto 28j (1.68 g) se obtiene de acuerdo con un procedimiento similar al descrito anteriormente.

EM: 1472.84 (M + H).

35 Etapa (5): Compuesto 28j → Compuesto (II-28)

La cantidad completa del compuesto 28j crudo obtenido como se describe anteriormente se disuelve en cloruro de metileno (3 ml) y anisol (1.07 ml, 9.78 mmol), y después se enfría a 0°C. Después se añade ácido trifluoroacético (12 ml, 110 mmol) a la solución de reacción, seguido por agitación durante 30 minutos bajo enfriamiento con hielo. Además se añade ácido trifluoroacético (4 ml) a la solución de la reacción, posteriormente se agita a temperatura ambiente durante 90 minutos. Después de que el solvente se evapora bajo presión reducida, diisopropiléter se añade, y después el sólido resultante se filtra. El sólido se disuelve en acetonitrilo y solución acuosa de ácido clorhídrico 1N, y después la resina HP-20SS se añade. El solvente se concentra en vacío, se somete a cromatografía de columna ODS, se eluye con agua-acetonitrilo. Una solución acuosa de hidróxido sodio 0.2 N se usa para las fracciones que contienen el compuesto deseado para obtener una sal de sodio. Las fracciones se concentran en vacío, y después se liofilizan para producir el compuesto (II-28) (204.6 mg, 23%) como un polvo.

EM: 800.24 (M+H).

^1H -RMN (D_2O) δ (delta): 7.90 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 7.63 Hz), 7.55 (1H, d, J = 7.17 Hz), 7.41 (1H, t, J = 7.93 Hz), 6.97-6.92 (2H, m), 6.82 (1H, d, J = 8.08 Hz), 5.75 (1H, d, J = 4.88 Hz), 5.26 (2H, s), 5.21, 4.73 (1H, d, J = 4.88 Hz) (1H, d, J = 4.88 Hz), 4.10 (1H, d, J = 14.64 Hz), 3.93-3.47 (9H, m), 3.27 (1H, d, J = 16.62 Hz), 2.12-2.26 (4H, m).

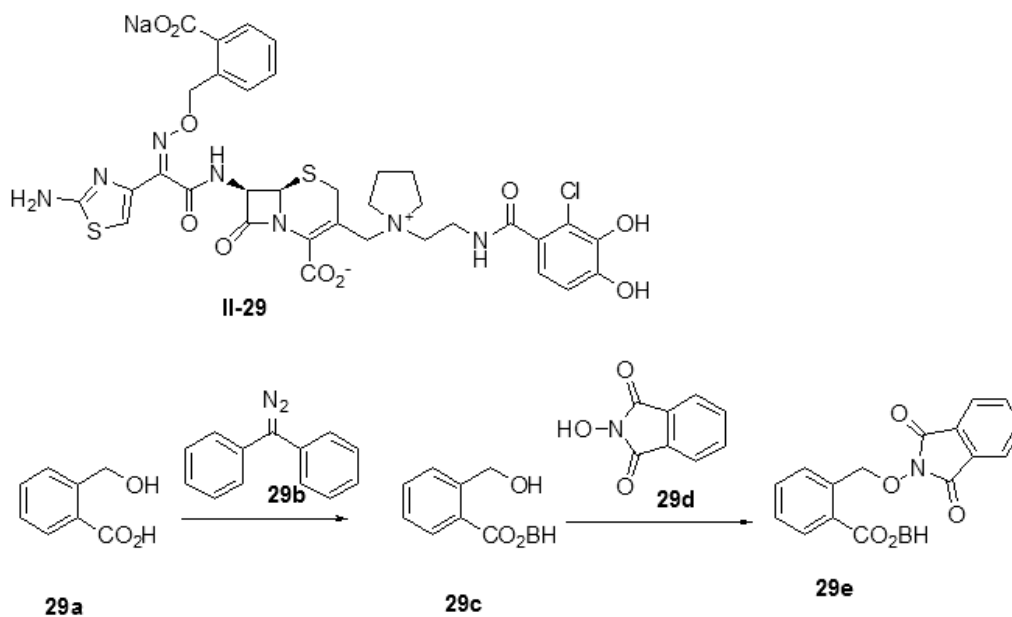
Análisis elemental para $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{ClN}_7\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}\cdot 5.2(\text{H}_2\text{O})\cdot 0.1(\text{NaHCO}_3)$.

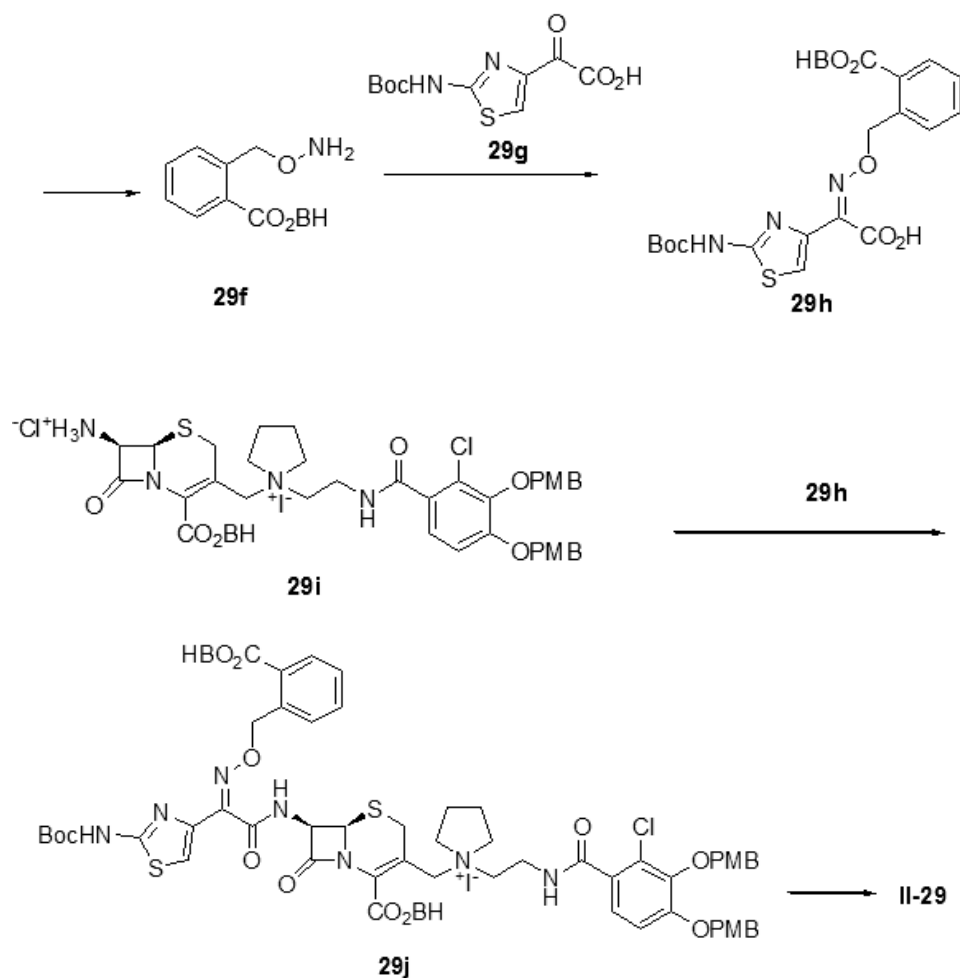
Calculado: C, 44.31; H, 4.74; N, 10.61; S, 6.94; Cl, 3.84; Na, 2.74 (%).

Encontrado: C, 44.16; H, 4.62; N, 10.77; S, 7.12; Cl, 4.07; Na, 2.86 (%).

EJEMPLO 71

Síntesis del compuesto (II-29)





Fórmula 145

Etapla (1): Compuesto 29a → Compuesto 29h

- 5 Compuesto 29a, se sintetiza de manera similar por el método descrito en *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 1856 se usa, y el compuesto 29h se obtiene de acuerdo con un procedimiento similar al que se describe anteriormente.

Compuesto 29c (7.75 g, 107%)

¹H-RMN (CDCl₃) δ (delta): 8.18 (1H, dd, J = 8.5, 1.1 Hz), 7.55 (1H, td, J = 7.5, 1.2 Hz), 7.47-7.25 (12H, m), 7.11 (1H, s), 4.76 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.72 (1H, t, J = 7.4 Hz).

10 Compuesto 29e (10.2 g, 90%)

¹H-RMN (CDCl₃) δ (delta): 8.16 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.86-7.70 (5H, m), 7.59 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.46-7.24 (11H, m), 7.05 (1H, s), 5.66 (2H, s).

Compuesto 29h (4.03 g, 69%)

- 15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (delta): 8.08 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.52-7.24 (13H, m), 7.06 (1H, s), 5.66 (2H, s).

EM: 588.20 (M+H).

Etapla (2): Compuesto 29i + Compuesto 29h → Compuesto 29j → Compuesto (II-29)

Compuesto 29i (793 mg, 1.35 mmol) y compuesto 29h (793 mg, 1.35 mmol) se usan, y el compuesto (II-29) se obtiene de acuerdo con un procedimiento similar al que se describe anteriormente.

20 Compuesto 29j (1.78 g)

EM: 1473.89 (M+H).

Compuesto (II-29) (157.3 mg, 17%)

EM: 800.23 (M+H)

¹H-RMN (D₂O) δ (delta): 7.52-7.44 (2H, m), 7.40-7.30 (2H, m), 6.95 (1H, s), 6.90 (1H, d, J = 8.24 Hz), 6.82 (1H, d, J = 8.24 Hz), 5.80 (1H, d, J = 4.73 Hz), 5.44 (2H, s), 5.28 (1H, d, J = 5.03 Hz), 4.83 (1H, d, J = 14.18 Hz), 4.10 (1H, d, J = 14.18 Hz), 3.92-3.36 (10H, m), 2.21-2.18 (4H, m).

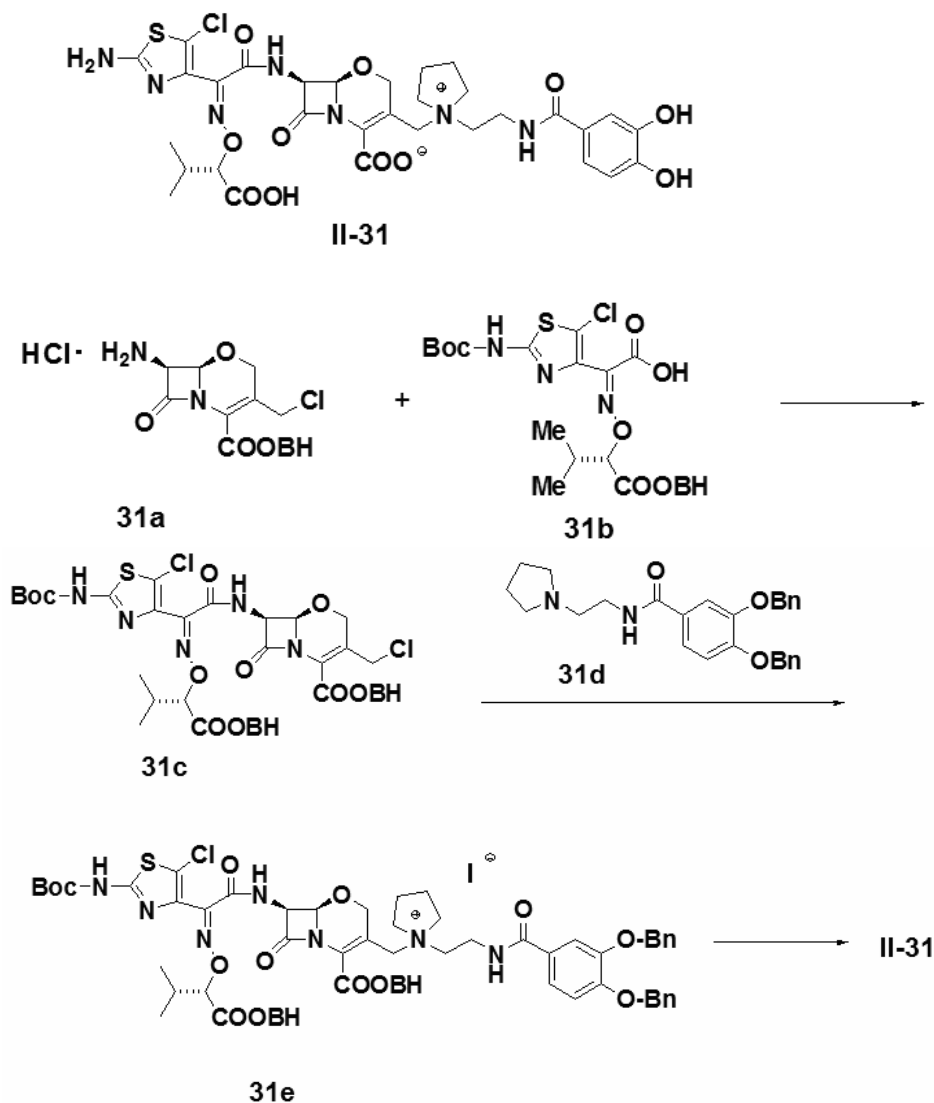
Análisis elemental para C₃₄H₃₃ClN₇O₁₀S₂Na•4.6(H₂O)•0.2(NaHCO₃).

Calculado: C, 44.56; H, 4.64; N, 10.64; S, 6.96; Cl, 3.85; Na, 2.99 (%).

Encontrado: C, 44.51; H, 4.60; N, 10.71; S, 6.85; Cl, 3.74; Na, 2.98 (%).

EJEMPLO 73

Síntesis del compuesto (II-31)



Fórmula 146

15 Etapa (1): Compuesto 31a + Compuesto 31b → Compuesto 31c

Compuesto 31a (2.18 g, 5 mmol) y compuesto 31b (2.94 g, 5 mmol) se suspende en cloruro de metileno (20 ml). Sal piridina (0.48 ml) y sal de ácido clorhídrico (1.05 g) de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida después se añaden a esto con enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 30 minutos. La solución de reacción se

diluye con acetato de etilo y agua, y después la capa orgánica se separa. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice para producir el compuesto 31c (3.82 g).

5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (delta): 0.93 (3H, d, J = 3.9 Hz), 0.95 (3H, d, J = 4.8 Hz), 1.47 (9H, s), 2.15-2.20 (1H, m), 4.40-4.66 (5H, m), 5.33 (1H, d, J = 3.0 Hz), 5.82 (1H, dd, J = 3.0, 7.0 Hz), 6.89 (1H, s), 6.94 (1H, s), 7.12-7.63 (21H, m), 9.39 (1H, d, J = 6 Hz).

Etapas (2): Compuesto 31c + Compuesto 31d $\rightarrow$ Compuesto 31e $\rightarrow$ Compuesto (II-31)

10 Compuesto 31c se disuelve en DMF (volumen 5 veces), y después yoduro de potasio (1.5 equivalentes) y compuesto 31d (mol equivalente) se añade a esto, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se añade lentamente a salmuera al 5% agitada (volumen 50 veces), y después los depósitos precipitados se filtran. El sólido filtrado se lava con agua, se suspende en el agua, y después se liofiliza para producir el producto 31e crudo (100%). El producto crudo 31e se disuelve en cloruro de metileno (volumen 20 veces) y nitrometano (volumen 10 veces). Anisol (10 equivalentes), seguido por solución de cloruro de aluminio 2M/nitrometano (10 equivalentes) después se añade a temperatura ambiente, posteriormente se agita durante 15 hora. Después de la reacción, la solución de reacción se vierte en ácido clorhídrico 1N frío/acetronitrilo/diisopropiléter (3/1/5). La capa acuosa se separa, y después se somete a cromatografía de columna HP-20 para purificarla. Después de eluir con acetronitrilo/agua, los eluidos se concentran en vacío, y después se liofiliza para producir el compuesto (II-31).

LC/EM (ES +): 750 (M+H+)

20 IR (KBr) cm^{-1} : 3309, 1784, 1667, 1608, 1532

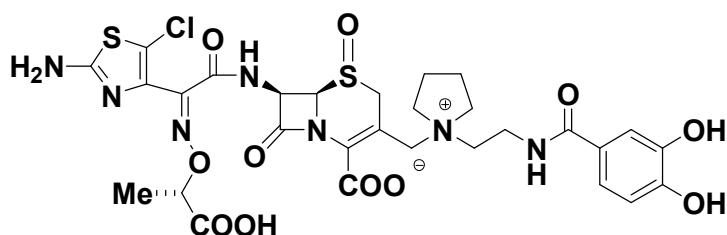
Análisis elemental para $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{ClN}_7\text{O}_{11}\text{S} \cdot 3.6\text{H}_2\text{O}$.

Calculado: C, 45.68; H, 5.34; N, 12.03; Cl, 4.35; S, 3.93 (%).

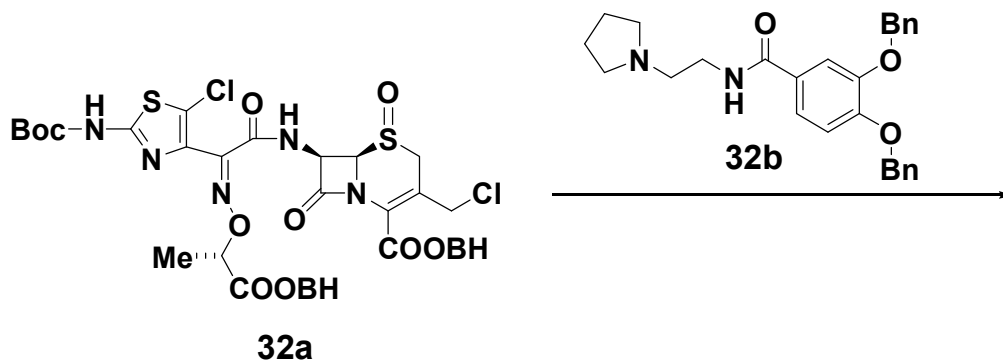
Encontrado: C, 45.56; H, 5.02; N, 12.25; Cl, 4.56; S, 4.06 (%).

EJEMPLO 74

25 **Síntesis del compuesto (II-32)**

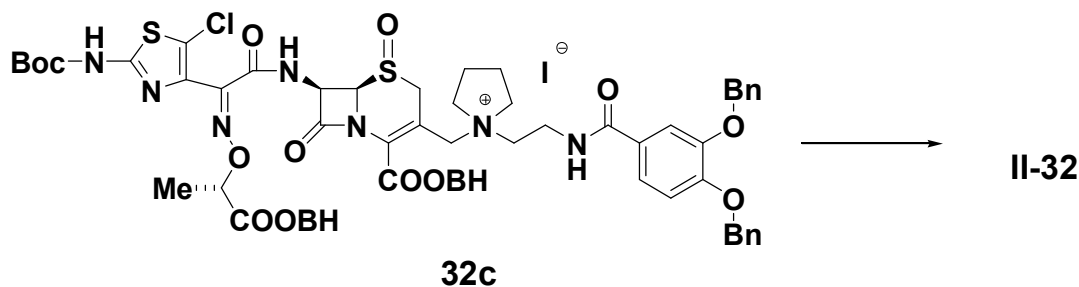


II-32



32a

32b



32c

II-32

Fórmula 147

Etapla (1): Compuesto 32a + Compuesto 32b → Compuesto 32c → Compuesto (II-32)

Compuesto 32a (una mezcla de α (alfa), β (beta)-sulfóxido = 7:2) (0.68 g, 0.7 mmol) y compuesto 32b se disuelve en dimetilformamida (6 ml), y después yoduro de potasio (0.21g, 2 equivalentes) se añade a esto, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La solución se añade lentamente a salmuera al 5% agitada (volumen 50 veces), y después los depósitos precipitados se filtran. El sólido filtrado se lava con agua, se suspende en el agua, y después se liofiliza para producir el producto crudo 32c (1.07g). El producto crudo 32c se disuelve en cloruro de metileno (volumen 20 veces) y nitrometano (volumen 10 veces). Anisol (10 equivalentes), seguido por solución de cloruro de aluminio 2M/nitrometano (10 equivalentes) se añade a temperatura ambiente, posteriormente se agita durante 1 hora. Después de la reacción, la solución de reacción se vierte en ácido clorhídrico 1N frío/acetonitrilo/diisopropiléter (3/1/5). La capa acuosa se separa y después se somete a cromatografía de columna HP-20 para purificarla. Después de eluir con acetonitrilo/agua, los eluidos se concentran en vacío, y después se liofilizan para producir el compuesto (una mezcla de α (alfa), β (beta)-sulfóxido = 80:15) (II-32).

LC/EM (ES +): 755 (M+H⁺)

IR (KBr) cm⁻¹: 3297, 1790, 1611, 1530,

Análisis elemental para C₂₉H₃₂ClN₇O₁₁S₂•3.4H₂O.

Calculado: C, 42.71; H, 4.80; N, 12.02; Cl, 4.35; S, 7.86 (%).

Encontrado: C, 42.67; H, 4.68; N, 12.17; Cl, 4.30; S, 7.71 (%).

EJEMPLO DE PRUEBA 1

El compuesto (I) de la presente invención se investiga para su actividad antimicrobiana.

Métodos de prueba**Especies de microbios/cepas Nos. 1-14**

- 5 Medición de concentración inhibidora mínima (MIC, microg/ml) se conduce de acuerdo con el método estándar de la sociedad japonesa para quimioterapia, y la cantidad de bacterias para inoculación es 1000 cfu/mancha, y el medio de disco sensible se usa como el medio de prueba, y se conduce usando incubación de placa agar.

Especies de Microbios/cepas Nos. 15-17

- 10 La medición de la concentración inhibidora mínima (MIC, microg/ml) se conduce de acuerdo con CLSI (Instituto de estándares de laboratorio y clínicos) y la cantidad de bacterias para inoculación es 10000 cfu/mancha, y medio agar Mueller-Hinton se usa como el medio de prueba, y se conduce usando incubación de placa agar.

Resultados de prueba se muestran en los cuadros 1-6. En los cuadros, una unidad de los valores de actividad inhibidora es microg/ml ($\mu\text{g/ml}$).

CUADRO 1

Cepa de bacteria No.	Especie de bacterias	Nombre de cepa	Compuesto comparativo 1	Compuesto (I-1)	Compuesto (I-2)	Compuesto (I-3)
1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 700603	16	0.5	0.25	0.125
2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	SR24	4	0.063	0.063	0.031
3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	SR27060	32	0.25	0.125	0.125
4	<i>Acinetobacter baumannii</i>	SR24396	64	0.125	0.25	0.125
5	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	SR21970	16	0.5		

15

CUADRO 2

Cepa de bacteria No.	Especie de bacterias	Nombre de cepa	Compuesto (I-8)	Compuesto (I-12)	Compuesto (I-15)	Compuesto (I-17)
1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 700603	0.125	0.25	0.125	0.25
2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	SR24	0.031	0.063	0.063	0.063
3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	SR27060	0.125	0.125	0.125	0.125
4	<i>Acinetobacter baumannii</i>	SR24396	0.25	0.25	0.25	0.5
5	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	SR21970		0.5	4	0.5

CUADRO 3

Cepa de bacteria No.	Especie de bacterias	Nombre de cepa	Compuesto (I-18)	Compuesto (I-19)	Compuesto (I-22)	Compuesto (I-23)
1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 700603	0.125	0.125	0.125	0.031
2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	SR24	0.063	0.063	0.063	0.031
3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	SR27060	0.25	0.125	0.125	0.125
4	<i>Acinetobacter baumannii</i>	SR24396	0.25	0.125	0.25	0.125
5	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	SR21970	0.5	0.25	4	

CUADRO 4

Cepa de bacteria No.	Especie de bacterias	Nombre de cepa	Compuesto (I-25)	Compuesto (I-26)	Compuesto (II-1)	Compuesto (II-2)	Compuesto (II-3)
1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 700603	0.5	0.5	0.5	0.5	0.125
2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	SR24	0.125	0.125	0.125	0.125	0.125
3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	SR27060	0.25	0.5	0.25	0.25	0.5
4	<i>Acinetobacter baumannii</i>	SR24396	0.5	1	0.125	0.125	0.25
5	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	SR21970			2	0.5	1

CUADRO 5

Cepa de bacteria No.	Especie de bacterias	Nombre de cepa	Compuesto (II-4)	Compuesto (II-10)	Compuesto (II-12)	Compuesto (II-13)	Compuesto (II-16)
1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 700603	0.5	0.5	0.25	0.25	0.125
2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	SR24	0.125	0.125	0.063	0.063	0.125
3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	SR27060	0.25	0.25	0.25	0.5	0.25
4	<i>Acinetobacter baumannii</i>	SR24396	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5
5	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	SR21970	1	1	1	1	1

5

CUADRO 6

Cepa de bacteria No.	Especie de bacterias	Nombre de cepa	Compuesto (II-17)	Compuesto (II-22)	Compuesto (II-23)	Compuesto (II-24)	Compuesto (II-25)
1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 700603	0.25	0.5	0.125	0.125	0.25
2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	SR24	0.063	0.125	0.125	0.063	0.063
3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	SR27060	0.25	0.25	0.25	0.5	0.25
4	<i>Acinetobacter baumannii</i>	SR24396	0.5	0.125	0.25	0.125	0.25
5	<i>Stenotrophomonas</i>	SR21970	1	2	0.5	0.5	1

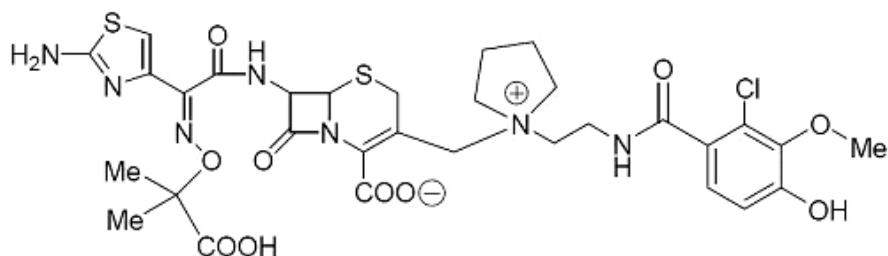
Cepas bacterianas descritas en los cuadros anteriores y enzima (beta-lactama) se producen, las cuales se explican en el cuadro 7.

CUADRO 7

Especie de bacterias	Nombre de cepa	Enzima producida	Tipo de cepa
<i>K. pneumoniae</i>	ATCC 700603	SHV-18	Cepa productora de ESBL
<i>P. aeruginosa</i>	SR24	Ninguna	Cepa sensible a Cefotaxima
<i>P. aeruginosa</i>	SR27060	IMP-1	Cepa productora de MBL (cepa resistente a carbapenem)
<i>A. baumannii</i>	SR24396	Ninguna	
<i>S. maltophilia</i>	SR21970	L-1	Cepa productora de MBL (Cepa resistente a carbapenem)

5

Compuesto comparativo 1



Fórmula 148

- 10 Como se muestra en los resultados anteriores, los compuestos de la presente invención se muestra que tienen un amplio espectro antimicrobiano, en particular, espectro antimicrobiano potente contra bacteria Gram negativo, y/o efectividad contra bacteria resistente a fármacos múltiples, y exhiben alta estabilidad contra beta-lactamasa que produce bacteria Gram negativo. En comparación con el compuesto comparativo 1 que no tiene grupo catecol, se muestra que los compuestos de la presente invención tienen actividad antimicrobiana más potente.

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 1

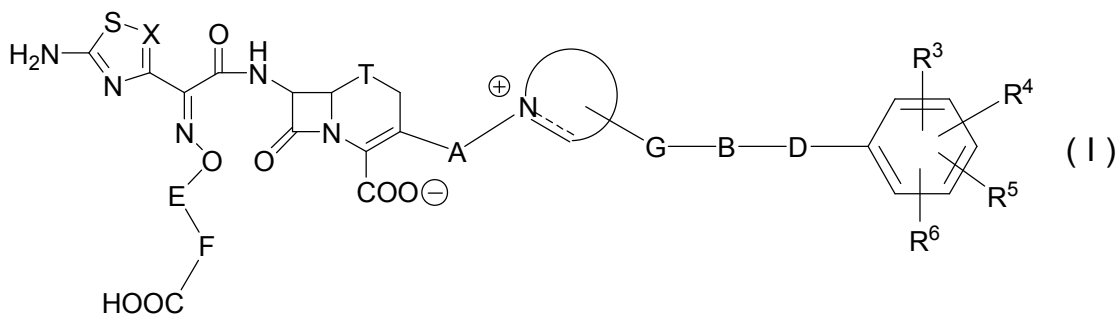
- 15 Polvo de un compuesto de la presente invención se carga para preparar un agente de inyección.

Aplicabilidad industrial

- Los compuestos de la presente invención tienen un amplio espectro antimicrobiano, y son efectivos como un fármaco antimicrobiano que tiene alta estabilidad contra beta-lactamasa que produce bacteria Gram negativo. Además, los compuestos tienen buena biodisponibilidad y alta solubilidad al agua, y de esta manera son particularmente efectivos como un agente de inyección.
- 20

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula:



Fórmula 1

5 en donde,

X es N, CH o C-Cl;

T es S, S=O, CH₂ o O;

A es alquileo inferior;

10 G es un enlace sencillo, alquileo inferior sustituido opcionalmente, alquilenilo inferior sustituido opcionalmente, o alquinileno inferior sustituido opcionalmente;

B es un enlace sencillo o grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos 1 a 3 átomos de N;

D es un enlace sencillo, -CO-, -O-CO-, -CO-O-, -NR⁷-, -NR⁷-CO-, -CO-NR⁷-, -NR⁷-CO-NR⁷-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-NR⁷-, -NR⁷-SO₂-, -CH₂-NR⁷-CO- o -SO₂-;

E es alquileo inferior opcionalmente sustituido;

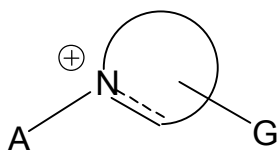
15 F es un enlace sencillo o fenileno opcionalmente sustituido;

R³ y R⁴ son -OR⁸; y R⁵ y R⁶ cada uno es independientemente hidrógeno, halógeno, nitrilo, o -OR⁸;

cada R⁷ es independientemente hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido;

cada R⁸ es hidrógeno;

un grupo de la fórmula:



Fórmula 2

es un grupo amonio cuaternario, cíclico, monocíclico o fusionado, saturado opcionalmente sustituido que contiene uno o más átomos de N;

la línea de puntos muestra un enlace en el anillo;

25 siempre que

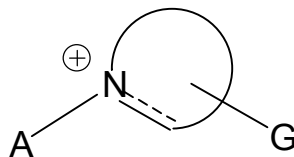
cuando G se une a un átomo de N catiónico, la línea de puntos está ausente,

cuando G no se une a un átomo de N catiónico, la línea de puntos muestra un alquileo inferior entre el átomo de N catiónico y un átomo formador de anillo diferente del átomo cercano;

30 o un éster, un compuesto protegido en el amina en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, en donde "alquilo inferior" se refiere a alquilo lineal o ramificado que tiene 1-8 carbonos, "alquileo inferior" se refiere a alquileo lineal que tiene 1-8 carbonos, "alquilenilo inferior" se refiere a

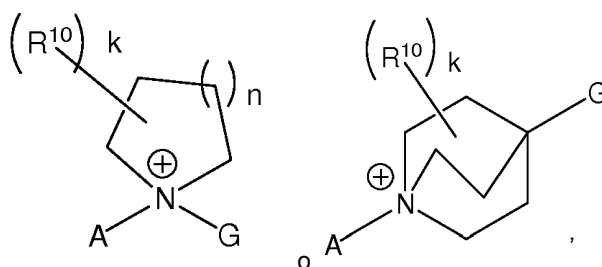
alquenileno lineal que tiene 2-8 carbonos y "alquinileno inferior" incluye un alquinileno lineal que tiene 2-8 carbonos.

2.- El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de conformidad con la reivindicación 1, en donde dicha fórmula



Fórmula 5

es la siguiente fórmula:

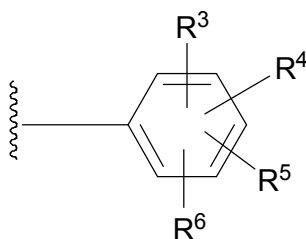


Fórmula 6

10 en donde n es un número entero de 0 a 5, k es un número entero de 0 a 5, R¹⁰ es halógeno, hidroxi, alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, o haloalcoxi inferior siempre y cuando R¹⁰ sea idéntico o diferente en ocurrencias k, y A y G son como se definen en la reivindicación 1.

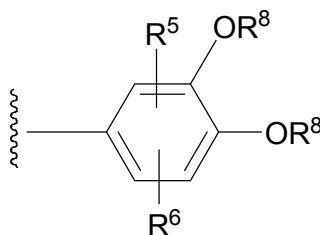
15 3.- El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde

la fórmula



Fórmula 9

es la fórmula:

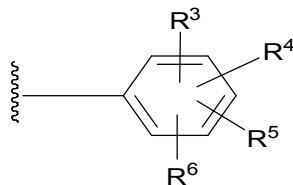


Fórmula 10

en donde R⁵, R⁶ y R⁸ son como se definen en la reivindicación 1.

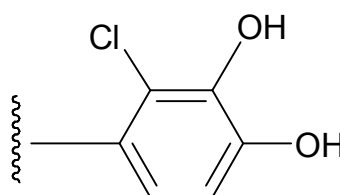
4.- El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde

la fórmula:



Fórmula 11

es la fórmula

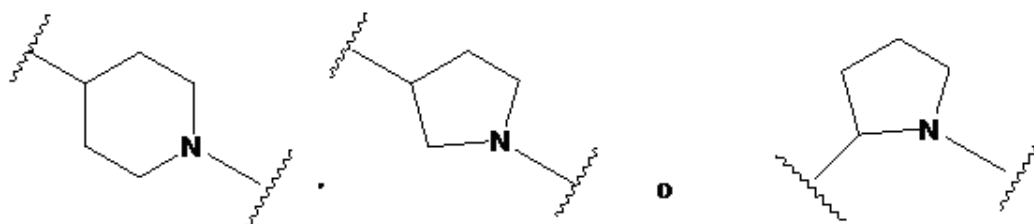


Fórmula 12.

5.- El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde A es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$.

6.- El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde G es un enlace sencillo, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{Pr})-$ o $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{Ph})-$, en donde ^iPr se refiere a un grupo isopropilo, y Ph se refiere a un grupo fenilo.

7.- El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde B es un enlace sencillo o la fórmula:

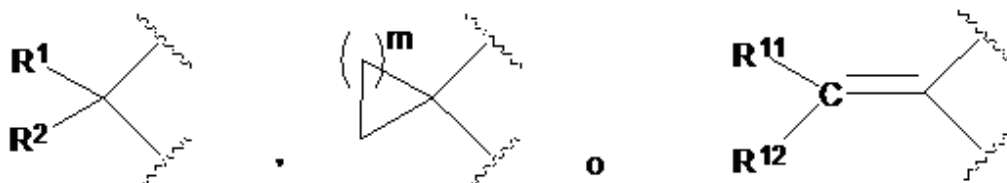


Fórmula 13

8.- El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde D es un enlace sencillo, $-\text{CO}-$, $-\text{O-CO}-$, $-\text{CO-O-}$, $-\text{NR}^7-$, $-\text{NR}^7\text{-CO-NR}^7-$, $-\text{NR}^7\text{-CO-}$ o $-\text{CO-NR}^7-$, en donde R^7 es como se define en la reivindicación 1.

9.- El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde D es un enlace sencillo, $-\text{CO}-$, $-\text{NR}^7\text{-CO-NR}^7-$, $-\text{NR}^7\text{-CO-}$ o $-\text{CO-NR}^7-$, en donde R^7 es como se define en la reivindicación 1.

10.- El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde E es de la fórmula :



Fórmula 14

en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, un alquilo inferior sustituido opcionalmente, un alquiltio inferior, o un fenilo opcionalmente sustituido, R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno, un alquilo inferior opcionalmente sustituido, un carboxilo opcionalmente sustituido, o un carbamoilo, y m se refiere a un número entero de 1 a 5.

11.- El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R^7 y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno o un alquilo inferior.

12.- El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde X es N.

13.- El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde X es CH o C-Cl.

14.- El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde T es S.

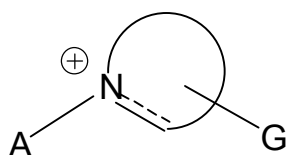
15.- El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de conformidad con la reivindicación 1, en donde X es N, CH o C-Cl;

T es S;

A es un alquileo inferior;

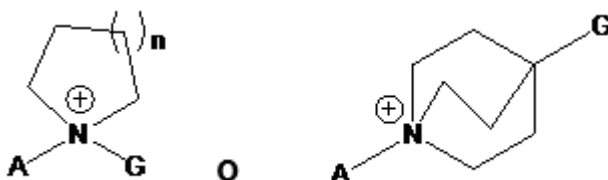
G es un enlace sencillo o un alquileo inferior;

la fórmula:



Fórmula 15

es la fórmula:



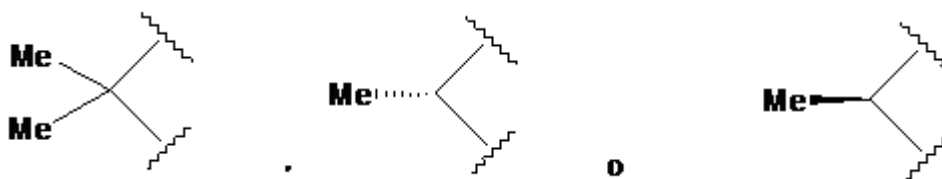
Fórmula 16

B es un enlace sencillo;

n es un número entero de 0-3;

D es -NH-CO- o -CO-NH- ;

E es la fórmula:



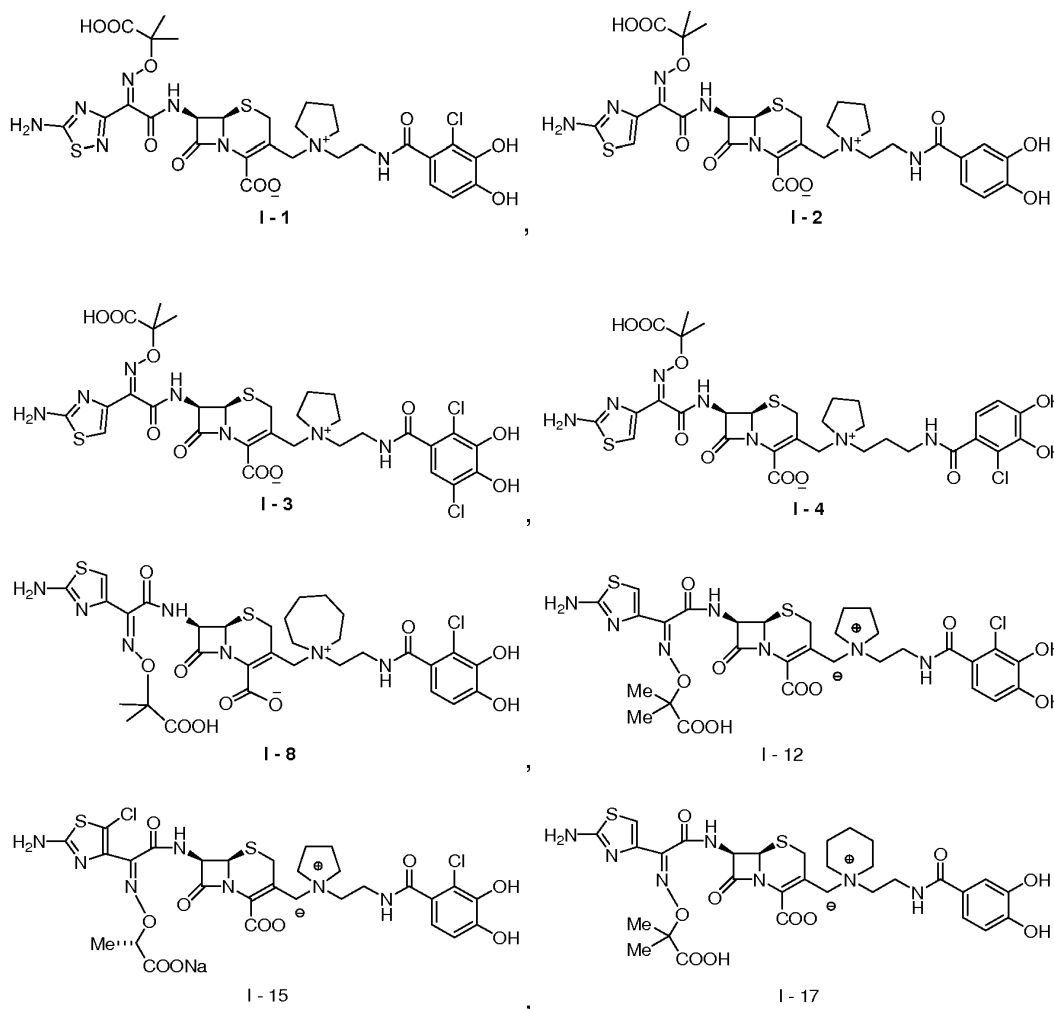
Fórmula 17

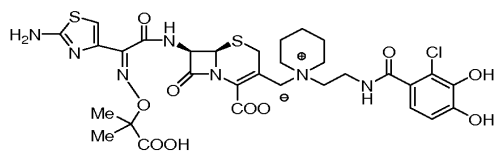
5 en donde Me se refiere a un grupo metilo;

F es un enlace sencillo;

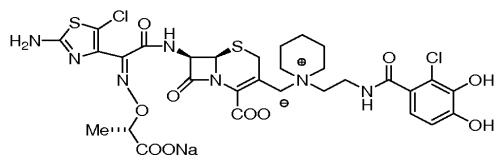
R^3 y R^4 son -OH , y R^5 es hidrógeno o Cl, y R^6 es hidrógeno.

16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de:

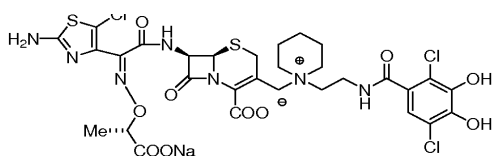




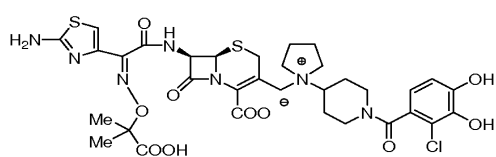
I - 18



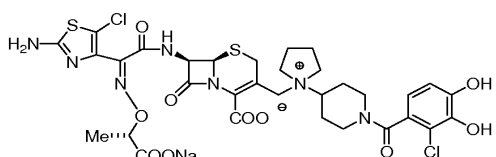
I - 22



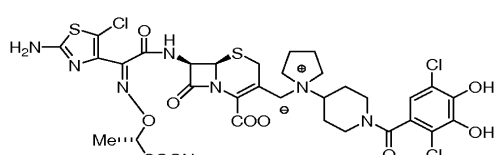
I - 23



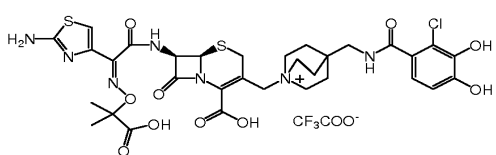
I - 29



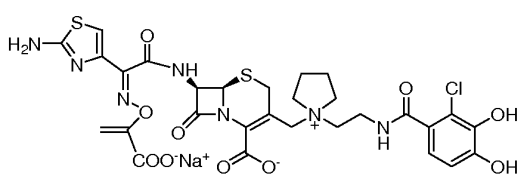
I - 32



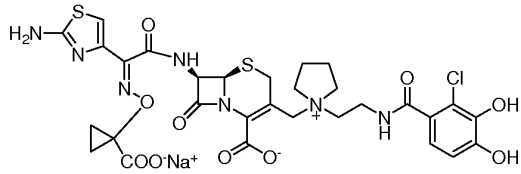
I - 33



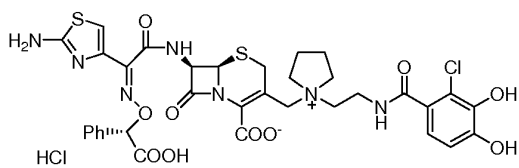
I - 37



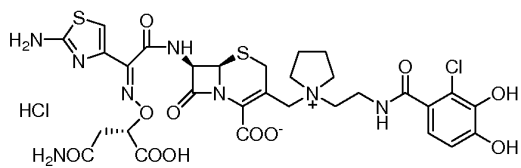
II-1



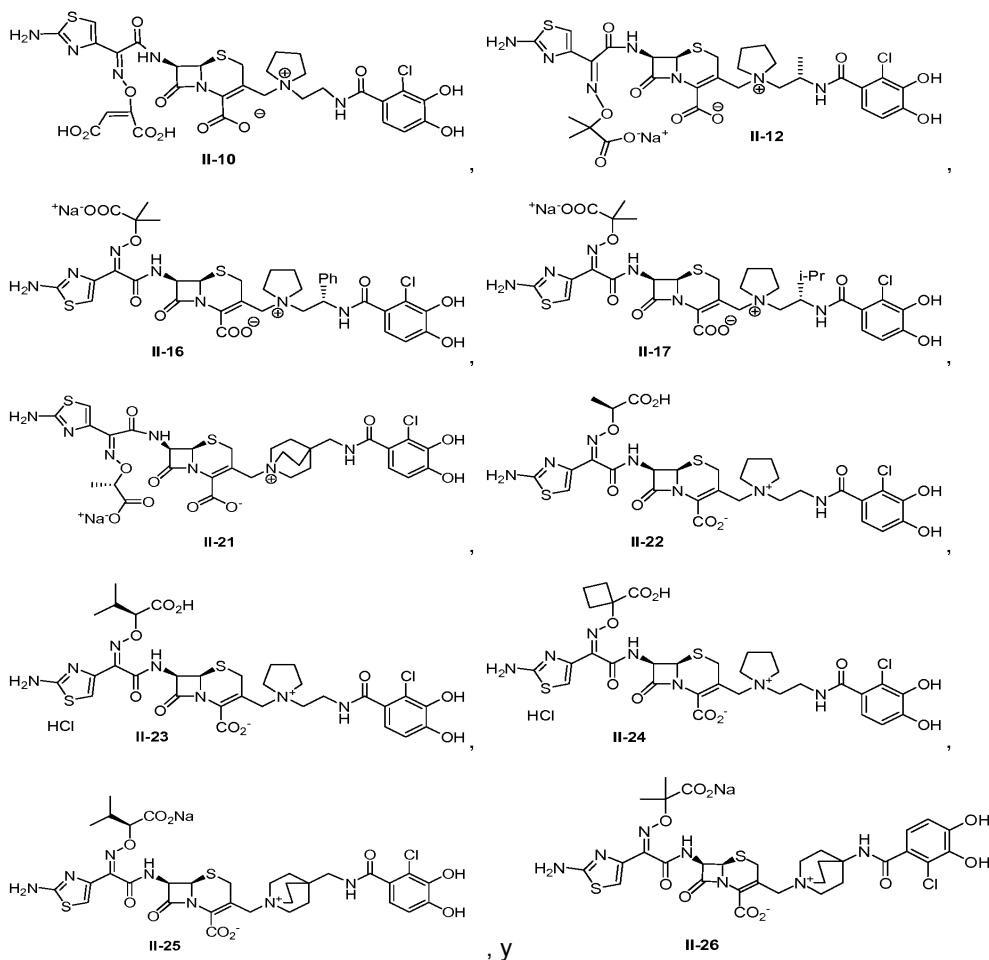
II-2



II-3



II-4



y ésteres, compuestos protegidos en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos del mismo.

5 17.- Una composición farmacéutica que comprende el compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-16.

18.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 17, para su uso en el tratamiento de una infección microbiana.

10 19.- El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, para su uso en el tratamiento de una enfermedad infecciosa.