(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 602 969**

(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 15175084 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016** **EP 2960244**

(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:
23.02.2017

(73) Titular/es:

SHIONOGI & CO., LTD. (100.0%)
1-8, Doshomachi 3-chome
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, 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 2 602 969 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

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 INVENCIÓN

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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

Referencias de la técnica anterior

Literatura de patente

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

[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

[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

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)

[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)

[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)

[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

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.

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:

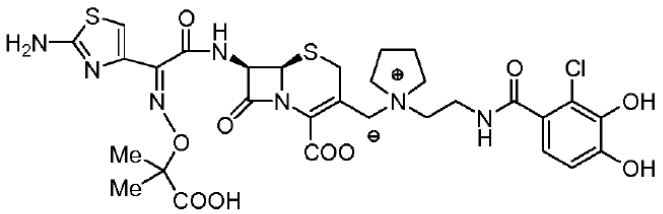
1) Los compuestos de la presente invención tienen un grupo amonio cuaternario cíclico en la cadena lateral posición 3, y un sustituyente tipo catecol en su extremo, preferiblemente, tienen un átomo cloruro en el anillo benceno del grupo catecol;

2) Los compuestos de la presente invención tienen un resto espaciador 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.

Específicamente, la presente invención proporciona las siguientes invenciones:

1) Un compuesto de la fórmula:



I - 12

Fórmula 1

o su 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) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o su 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 el punto 1).

3) La composición farmacéutica de acuerdo con el punto 2), para su uso en el tratamiento de una infección microbiana.

4) El compuesto o su 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 el punto 1), para su uso en el tratamiento de una enfermedad infecciosa.

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;

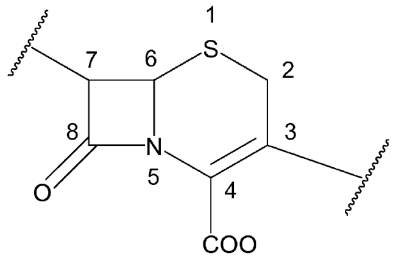
2) los compuestos exhiben actividad antimicrobiana potente contra beta-lactamasa que produce bacterias Gram negativo;

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;

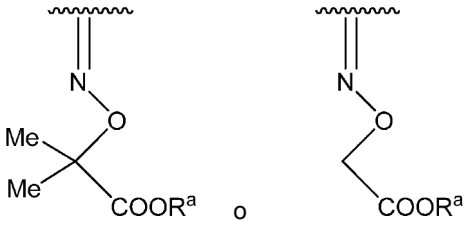
5) los compuestos no exhiben efectos secundarios tales como fiebre después de la administración en el cuerpo.

La nomenclatura de la posición de sustitución en la cadena primaria Cefem de los compuestos de la presente invención es como sigue. 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

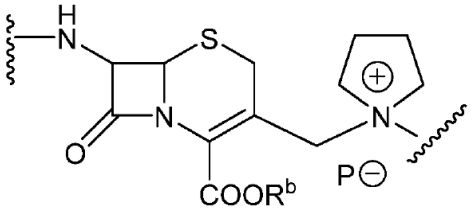
Ésteres de compuestos de la presente invención preferiblemente incluyen, aquellos ésteres en el carboxilo en la cadena lateral de posición 7 o en la posición 4. Ésteres en el carboxilo en la cadena lateral de posición 7 se refiere a un compuesto que tiene una estructura esterificada como se muestra en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



Fórmula 44

en donde R^a 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 de la presente invención se refieren a compuestos que tienen una estructura esterificada en el resto posición 4 como se muestra en la fórmula como sigue:

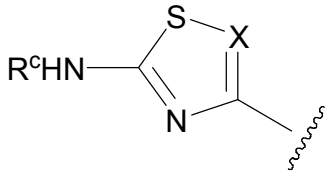


Fórmula 45

en donde 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, benzhidrilo, 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 de la presente invención 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 CH o N, 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 alcoxicarbonilo 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 de la presente invención 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-feniletilbencil amina, dibenciletilen diamina, etanolamina, dietanolamina, trishidroximetil aminometano, polihidroxalquilamina, 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, 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 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.

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 (Haemophillus, Moraxella y similares), y bacterias Gram negativo de no fermentación de glucosa (Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas distintos de P. aeruginosa, Stenotrofomonas, Burkholdelia, Acinetobacter y similares). Las clases A, B, C y B beta-lactamasa producidas por estas bacterias Gram negativo son extremadamente estables 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), 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.

Los compuestos de la presente invención 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 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.

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

PMB-Cl: cloruro de para-metoxibencilo

i-Pr_2O: diisopropil éter

MeOH: alcohol metílico

NaOH: hidróxido de sodio

Et_3N: trietilamina

MsCl: cloruro de metanosulfonilo

$MgSO_4$: sulfato de magnesio

AcCl: cloruro de acetilo

$AlCl_3$: cloruro de aluminio

ODS: octadodecilsililo

MeCN: acetonitrilo

DMA: dimetilacetamida

AcOi-Pr: acetato de isopropilo

$NaHSO_3$: sulfito de hidrógeno de sodio

$NaHSO_4$: sulfato de hidrógeno de sodio

TFA: ácido trifluoroacético

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

Me: metilo

Et: etilo

Pr: propilo

Ph: fenilo

PMB: para-metoxibencilo

t-Bu: terc-butilo

i-Pr: isopropilo

BOC: terc-butoxicarbonilo

BH: benzhidrilo

Ms: metanosulfonilo

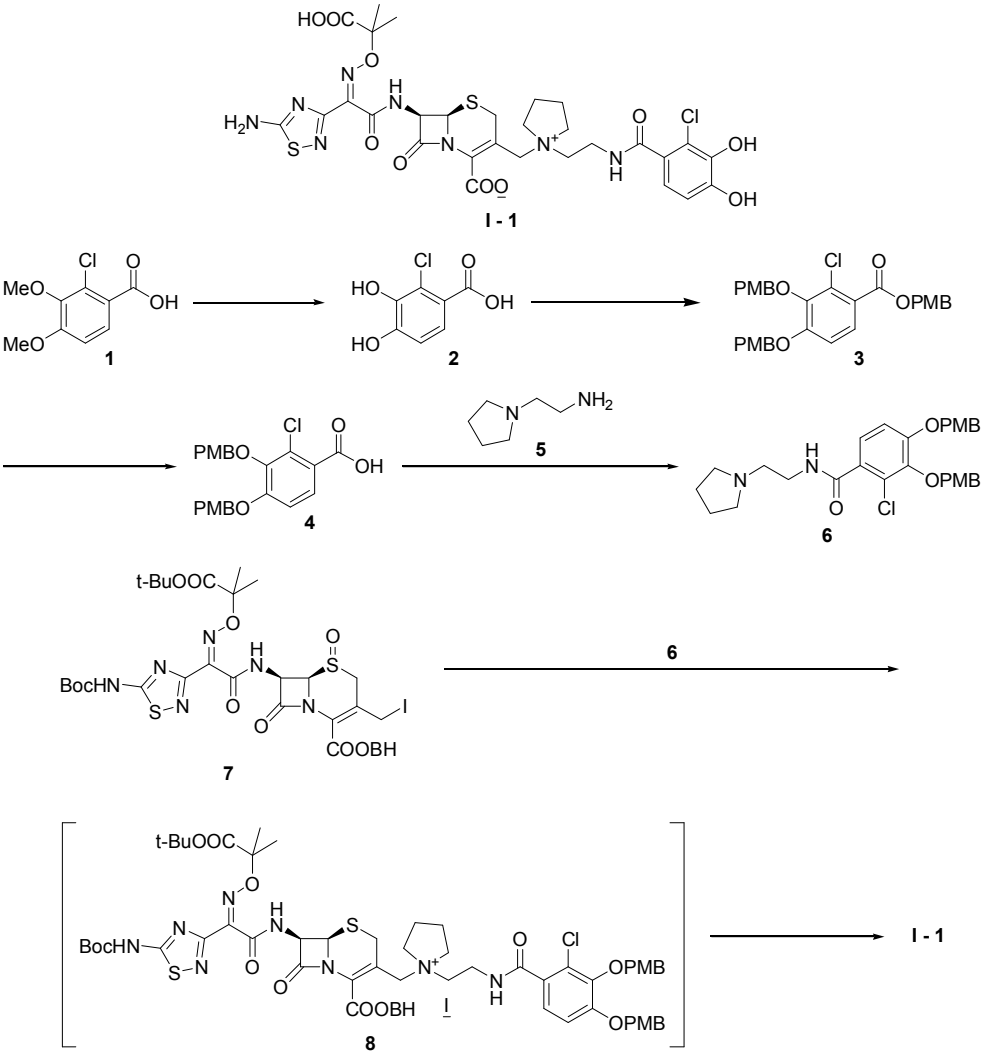
Trt: tritilo

TBS: terc-butildimetilsililo

Bn: bencilo

EJEMPLO DE SÍNTESIS 1

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, BBr_3 (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 $MgSO_4$. $MgSO_4$ 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:

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) 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 K_2CO_3 (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-Pr_2O se agrega a esto, y así completamente se precipita el sólido. El sólido se filtra, se lava con agua, se lava con i-Pr_2O y luego se seca al aire para producir el compuesto 3 como un sólido naranja pálido (13.5 g, 86% de rendimiento).

Compuesto 3:

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Etapa (3) compuesto 3 → compuesto 4

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:

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) 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).

Etapa (4) compuesto 4 → compuesto 6

A una solución del compuesto 4 (0.858 g, 2 mmol) en DMA (10 ml) se añade Et_3N (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 $MgSO_4$, posteriormente $MgSO_4$ 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:

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) 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).

Etapa (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 $MgSO_4$, posteriormente $MgSO_4$ 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.

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-$AlCl_3$ 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-Pr_2O 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):

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) 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).

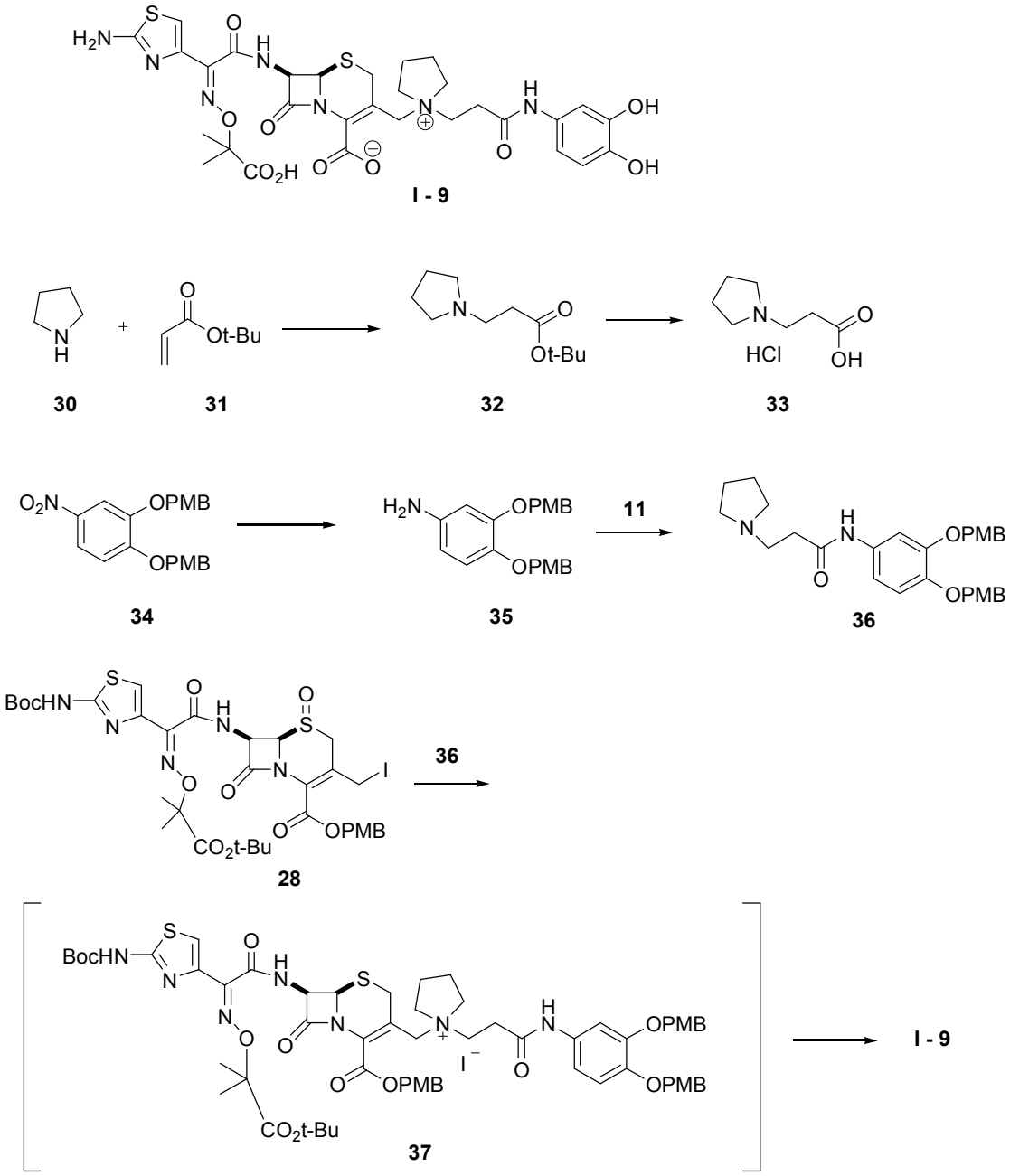
Análisis elemental para $C_{29}H_{33}ClN_8O_{10}S_2 \cdot 3.6H_2O$

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

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

EJEMPLO DE SÍNTESIS 2

Síntesis del compuesto (I-9)



Fórmula 70

Etapa (1): compuesto 30 → compuesto 32

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:

^{1}H-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:

^{1}H-RMN (D_2O) δ(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).

Etapa (3): compuesto 34 → compuesto 35

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:

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ(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).

Etapa (4): compuesto 33 + compuesto 35 → compuesto 36

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:

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ(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).

Etapa (5): compuesto 28 + compuesto 36 → compuesto (I-9)

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.

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):

^{1}H-RMN (D_2O) δ(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).

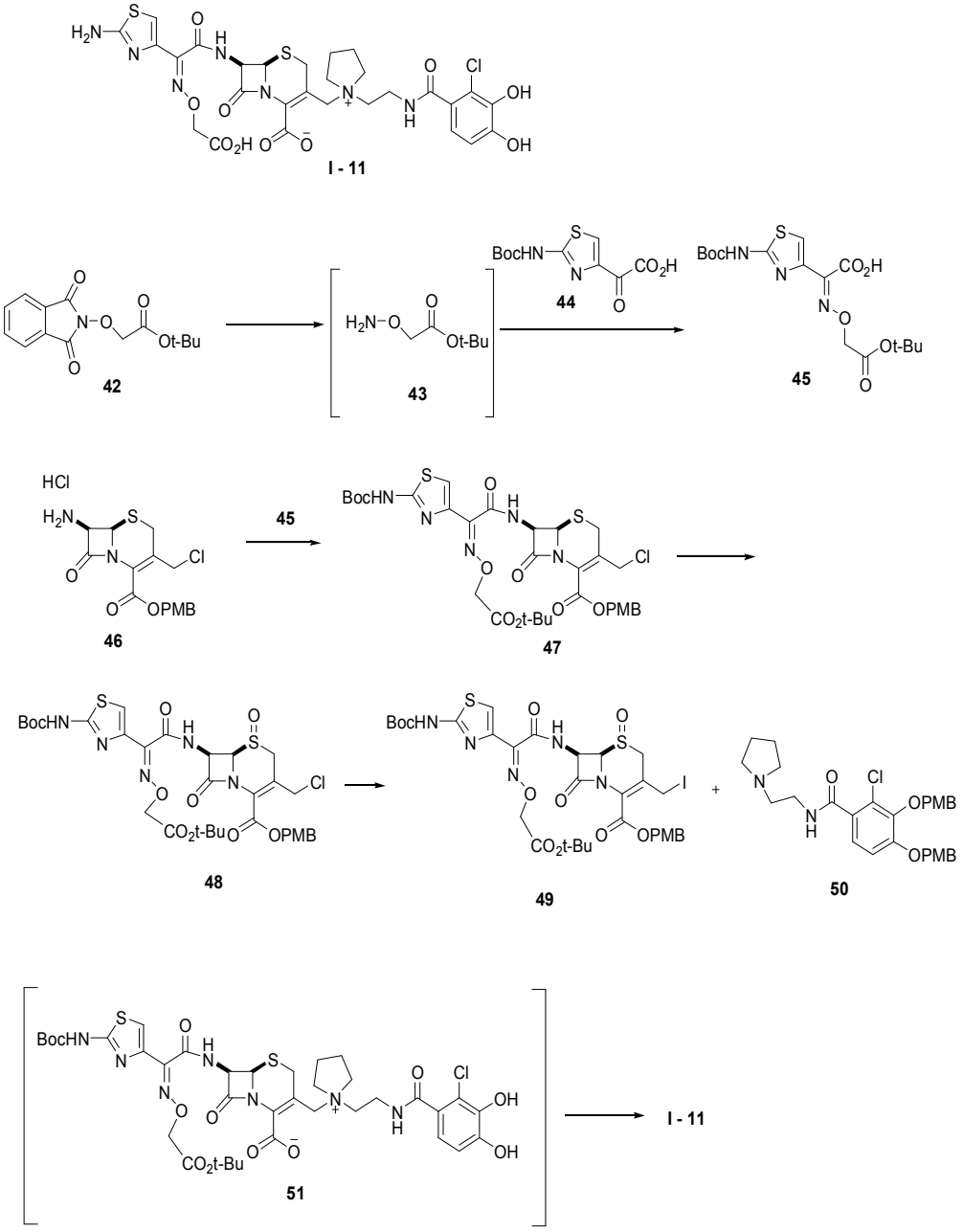
Análisis elemental para $C_{30}H_{35}N_7O_{10}S_2$•$4.6H_2O$

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 (%)

EJEMPLO DE SÍNTESIS 3

Síntesis del compuesto (I-11)



Fórmula 72

Etapa (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:

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ(delta): 1.42 (9H, s), 1.47 (9H, s), 4.62 (2H, s), 7.41 (1H, s).

Etapa (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:

^{1}H-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 → compuesto 48

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:

^{1}H-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 → compuesto 49

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:

^{1}H-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 → compuesto 51

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.

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):

^{1}H-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).

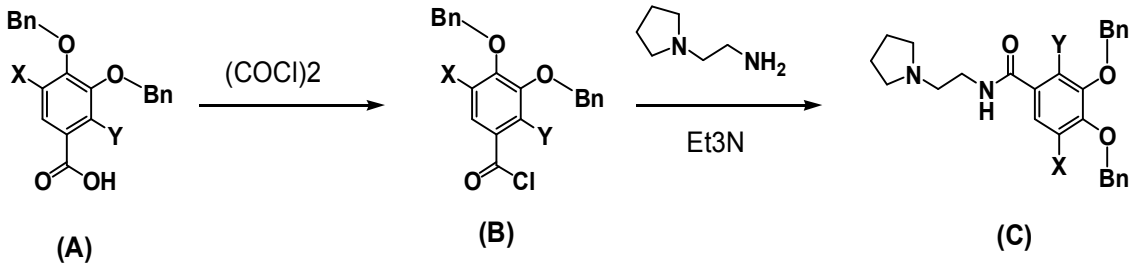
Análisis elemental para $C_{28}H_{30}ClN_7O_{10}S_2$•4.0$H_2O$

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 (%)

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

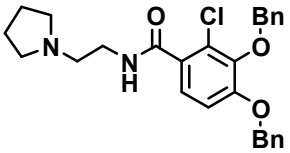
Métodos de síntesis general de la amina de cadena lateral (e)



Fórmula 73

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 la cadena lateral (e), 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 la cadena lateral (e), que se ha enfriado a -20°C, posteriormente agitando durante 30 minutos. Se diluye con cloruro de metileno, se lava con agua, se seca y a continuación se concentra el filtrado para dar amina deseada (C) (cadena lateral (e)) (90% o mayor rendimiento). Las constantes físicas de la cadena lateral (e) se muestran a continuación.

Cadena lateral (e)



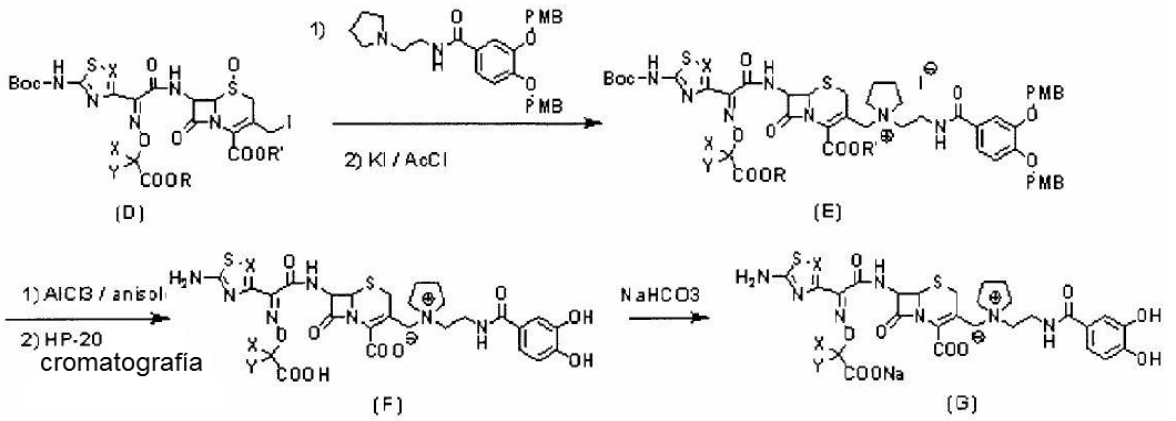
Fórmula 78

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ(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 ($M+H^+$)

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

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



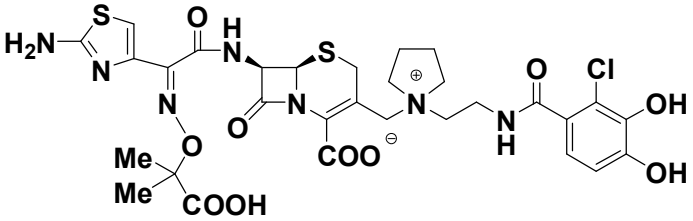
Fórmula 88

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 (e), 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, anisol (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).

Un ejemplo del compuesto (F) (compuesto (I-12)) se muestra a continuación.

EJEMPLO 1

Compuesto (I-12)



Fórmula 89

^{1}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 $C_{30}H_{34}ClN_7O_{10}S_2$•3.8$H_2O$

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 DE PRUEBA 1

Los compuestos de la presente invención se investigaron para su actividad antimicrobiana.

Métodos de prueba

Especies de microbios/cepas Nos. 1-14

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.

Los resultados de prueba se muestran en el cuadro 1. En los cuadros, una unidad de los valores de actividad inhibidora es microg/ml (μg/ml).

CUADRO 1

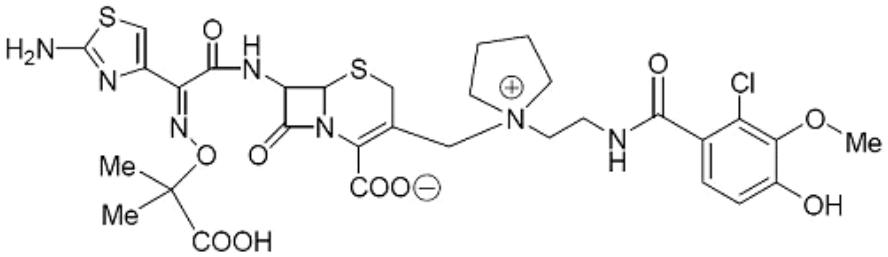
Cepa de bacteria No.	Especie de bacterias	Nombre de cepa	Compuesto comparativo 1	Compuesto (I-12)
1	*Klebsiella pneumoniae*	ATCC 700603	16	0.25
2	*Pseudomonas aeruginosa*	SR24	4	0.063
3	*Pseudomonas aeruginosa*	SR27060	32	0.125
4	*Acinetobacter baumannii*	SR24396	64	0. 25
5	*Stenotrophomonas maltophilia*	SR21970	16	0.5

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
K. pneumoniae	ATCC 700603	SHV-18	Cepa productora de ESBL
P. aeruginosa	SR24	Ninguna	Cepa sensible a Ceftazidima
P. aeruginosa	SR27060	IMP-1	Cepa productora de MBL (cepa resistente a carbapenem)
A. baumannii	SR24396	Ninguna	
S. maltophilia	SR21970	L-1	Cepa productora de MBL (Cepa resistente a carbapenem)

Compuesto comparativo 1



Fórmula 148

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

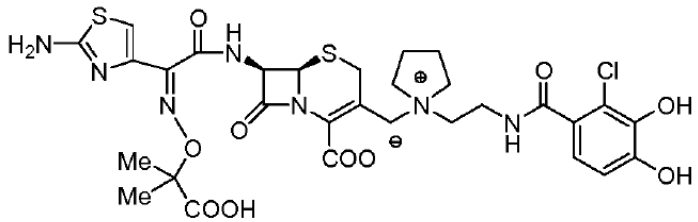
Polvo de un compuesto de la presente invención se carga para preparar un agente de inyección.

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.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula:



I - 12

Fórmula 1

o su 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.- Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o su 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.

3.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 2, para su uso en el tratamiento de una infección antimicrobiana.

4.- El compuesto o su 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, para su uso en el tratamiento de una enfermedad infecciosa.