

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 351**

51 Int. Cl.:

C07D 501/34 (2006.01)

A61K 31/546 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

C07D 501/24 (2006.01)

C07D 501/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.03.2012 PCT/KR2012/002302**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.10.2012 WO12134184**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2012 E 12765589 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.05.2018 EP 2706062**

54 Título: **Nuevo derivado de cefalosporina y composición farmacéutica del mismo**

30 Prioridad:

30.03.2011 KR 20110028603

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

26.09.2018

73 Titular/es:

**LEGOCHEM BIOSCIENCES, INC. (100.0%)
8-26, Munpyeongseo-ro, Daedeok-gu
Daejeon 306-220, KR**

72 Inventor/es:

**CHO, YOUNG LAG;
YUN, JOUNG YUL;
PARK, CHUL SOON;
CHAE, SANG EUN;
LEE, HYANG SOOK;
OH, KYUMAN;
HEO, HYE JIN;
KANG, DAE HYUCK;
YANG, YOUNG JAE;
KWON, HYUN JIN;
PARK, TAE KYO;
WOO, SUNG HO y
KIM, YONG ZU**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 683 351 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

Nuevo derivado de cefalosporina y composición farmacéutica del mismo

La presente invención se refiere a nuevos derivados de cefalosporina. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas antibióticas que incluyen nuevos derivados de cefalosporina, sus hidratos, solvatos del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo como un ingrediente eficaz.

El tratamiento de bacterias Gram-negativas se ha intensificado con muchos programas de desarrollo durante su época dorada desde la década de 1960 hasta la década de 1980. Sin embargo, con el aumento de las infecciones por bacterias Gram-positivas, tales como el MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina) en la década de 1990, las investigaciones Gram-negativas se eclipsaron. Desde finales de 2000, debido a la creciente preocupación por la falta de tratamiento con bacterias Gram-negativas resistentes a múltiples fármacos, la investigación con bacterias Gram-negativas volvió a ganar su interés.

De acuerdo con la publicación reciente de the Infectious Diseases Society of America (IDSA), The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), y the European Medicines Agency (EMA), solo hay 8 medicamentos eficaces contra bacterias Gram-negativas en todo el mundo. Especialmente el nuevo descubrimiento de fármacos con bacterias Gram-negativas resistentes a múltiples fármacos es extremadamente escaso.

En particular, el NDM-1 recientemente descubierto (metalo-beta-lactamasa de Nueva Delhi) se está extendiendo rápidamente y se ha convertido en una amenaza para la comunidad internacional. El NDM-1 aparece principalmente en bacterias Gram-negativas, y actualmente la colistina y la tigeciclina son los dos únicos fármacos eficaces. Sin embargo, estos fármacos no se usan fácilmente debido a su toxicidad y efectos secundarios. De este modo, las necesidades urgentes para reemplazar estos dos fármacos están en demanda. La rápida propagación de estos agentes patógenos no es solo una carga para unos pocos países afectados, sino también para todos los países en los que es necesario un esfuerzo internacional para controlar tal propagación.

Ya en 2004, the Infectious Diseases Society of America (IDSA) había publicado un informe llamado "Errores Malos, Sin Fármacos". Se publicó una lista de aciertos en este informe a medida que aumenta la tasa de resistencia global actual. La lista se basa en la morbilidad, la mortalidad con alto patógeno y la ausencia del tratamiento farmacológico eficaz. Entre la lista, 3 de ellos son las bacterias Gram-negativas: *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *K. pneumoniae* aisladas. Requieren el apoyo del gobierno 28-29 ya que crean serios problemas de brotes de enfermedades. Actualmente, hay pocas clases de fármacos disponibles contra estas bacterias, como cefalosporinas, carbapenémicos, aminoglucósidos y tigeciclinas. Sin embargo, no hay fármacos eficaces disponibles contra las manchas resistentes, y especialmente contra el acinetobacter, las tigeciclinas son la única clase eficaz de fármaco.

En 2006, se reportó *K. pneumoniae* resistente a múltiples fármacos en pacientes con XDR-KP solo en la parte oriental de los Estados Unidos, pero más recientemente, se propagó por el resto del país. En el caso de acinetobacter, la infección se propagó a nivel nacional por los soldados que se desplegaron previamente en los países de Medio Oriente. Los carbapenémicos se usan principalmente como tratamiento principal, pero hay un aumento rápido en las manchas resistentes a carbapenémicos, por lo que se deja con cualquier tratamiento eficaz.

A medida que aumenta la demanda de tratamientos de bacterias Gram-negativas, las compañías farmacéuticas están mostrando gran interés, pero solo unos pocos antibióticos están en desarrollo. Entre ellos se encuentran los inhibidores de β -lactama, y algunos compuestos dignos de mención son CEF-104 y CAZ-104 de Novoxel, CAX-201 de Cubist, y un compuesto de cada una de las siguientes clases: polimixina, tetraciclina y aminoglucósido. Entre los acinetobacteres efectivos, están PTK-0796, una clase de tetraciclina, y CB-182,804, un derivado de polimixina. Sin embargo, estos dos compuestos no se usan ampliamente debido a sus problemas de toxicidad en su perfil de seguridad.

Actualmente, las cefalosporinas y carbapenem son las dos clases de antibióticos Gram-negativos más ampliamente usados. Dentro de la clase de carbapenem, imipenem y meropenem están los compuestos dominantes en el mercado, pero los compuestos líderes en el mercado predominante son los fármacos genéricos. El ceftobiprol fue el candidato más prometedor dentro de la clase de las cefalosporinas, pero lamentablemente su programa de desarrollo se suspendió. Por lo tanto, dentro de la clase de cefalosporina, los compuestos genéricos y la combinación de terapia serán las principales opciones de tratamiento.

Una de las razones por la cual las bacterias Gram-negativas resistentes a múltiples fármacos causa un problema serio es que la mayoría de las cepas muestran resistencia a los antibióticos actualmente en uso, dejando muchas cepas intratables. Existen varias razones para el aumento de las cepas resistentes, pero en el caso de *P. aeruginosa*, las mutaciones en la membrana externa y el canal de porina son las principales causas de la resistencia. Debido a estas mutaciones, muchos inhibidores de β -lactámicos no pueden entrar en bacterias Gram negativas.

X representa carbono sustituido con CR, N o Cl (C-C1), y donde R es hidrógeno o alquilo de C₁-C₃;

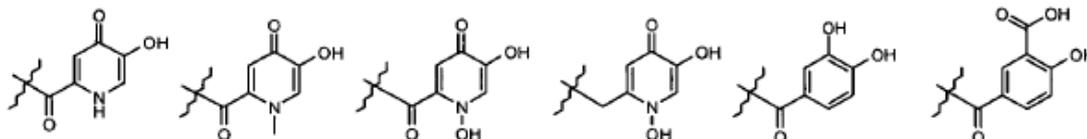
Y representa alquilo C₁-C₂, CH(CH₃)CO₂H o C(CH₃)₂CO₂H es;

L representa el CH₂ o CH = CHCH₂;

R₁ representa NH₂, NHR₁₁ o NH(CH₂)_mNR₁₁R₁₂ es;

5 R₂ representa NHR₂₁, NH(CH₂)_nCOOH, NH(CH₂)_nNR₂₁R₂₂ o NHC(=O)(CH₂)_nNR₂₁R₂₂ es;

En este documento, R₁₁ y R₂₁ representan independientemente un grupo seleccionado de los siguientes:



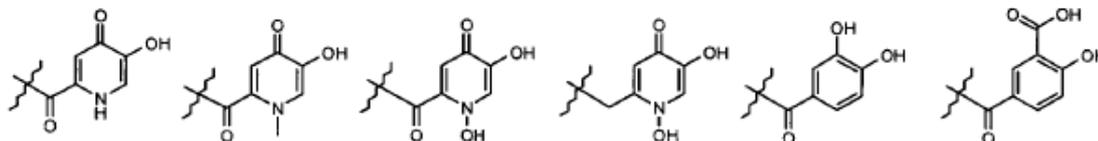
R₁₂ y R₂₂ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₂;

m y n representan cada uno independientemente un número entero de 1 a 6;

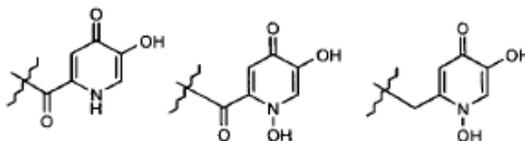
10 R₃ es hidrógeno o NH₂.

Los derivados de cefalosporina de la presente invención tienen actividad antibacteriana eficaz contra bacterias Gram-negativas resistentes a antibióticos a una concentración más baja. Particularmente, la presente invención muestra una actividad antimicrobiana superior frente a *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *K. pneumonia* en comparación con las cefalosporinas comercializadas actualmente.

15 Cuando los siguientes grupos están unidos a la posición R₁₁ y R₁₂,

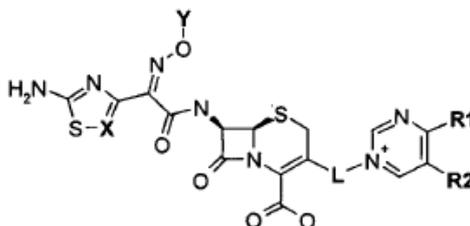


la eficacia aumenta sustancialmente y, en particular, los siguientes hidroxipiridones muestran excelentes actividades antibacterianas:



20 Un ejemplo del derivado de cefalosporina representado por la fórmula química 1, está representado por los compuestos derivados de la fórmula química 2.

[Fórmula química 2]



En la que,

X representa carbono sustituido con CR, N o Cl (C-C1), y donde R representa hidrógeno o alquilo de C₁-C₃;

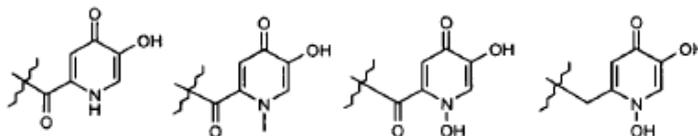
Y representa alquilo C₁-C₂, CH(CH₃)CO₂H o C(CH₃)₂CO₂H;

L representa el CH₂ o CH = CHCH₂;

5 R₁ representa NH₂, NHR₁₁ o NH(CH₂)_mNR₁₁R₁₂;

R₂ representa NMR₂₁, NH(CH₂)_nNR₂₁R₂₂ o NHC(=O)(CH₂)_nNR₂₁R₂₂;

En este documento, R₁₁ y R₂₁ son independientemente un grupo seleccionado de los siguientes grupos;



R₁₂ y R₂₂ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₂;

10 m y n representan cada uno independientemente un número entero de 1 a 6.

De acuerdo con la presente invención, ejemplos más preferidos de derivados de cefalosporina de fórmula química 2 son,

X representa carbono sustituido con CR, N o Cl (C-C1), y donde R representa hidrógeno o alquilo de C₁-C₃;

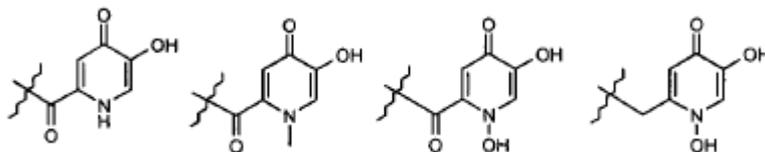
Y representa CH(CH₃)CO₂H, o C(CH₃)₂CO₂H;

15 L representa el CH₂ o CH = CHCH₂;

R₁ representa NH₂ o NH(CH₂)_mNH₂;

R₂ representa NHR₂₁, NH(CH₂)_nNHR₂₁ o NHC(=O)(CH₂)_nNHR₂₁;

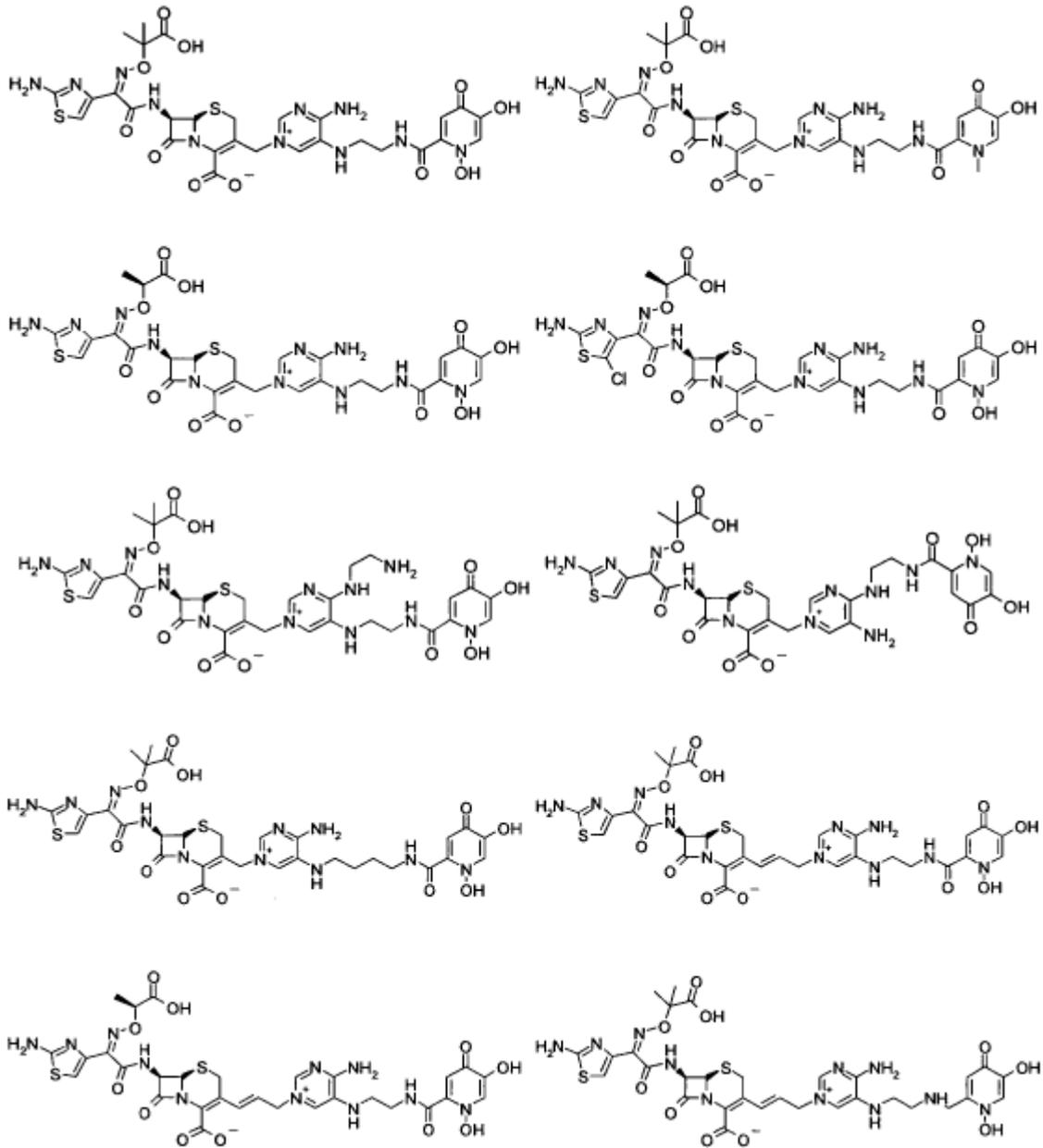
R₂₁ se selecciona de los siguientes grupos;

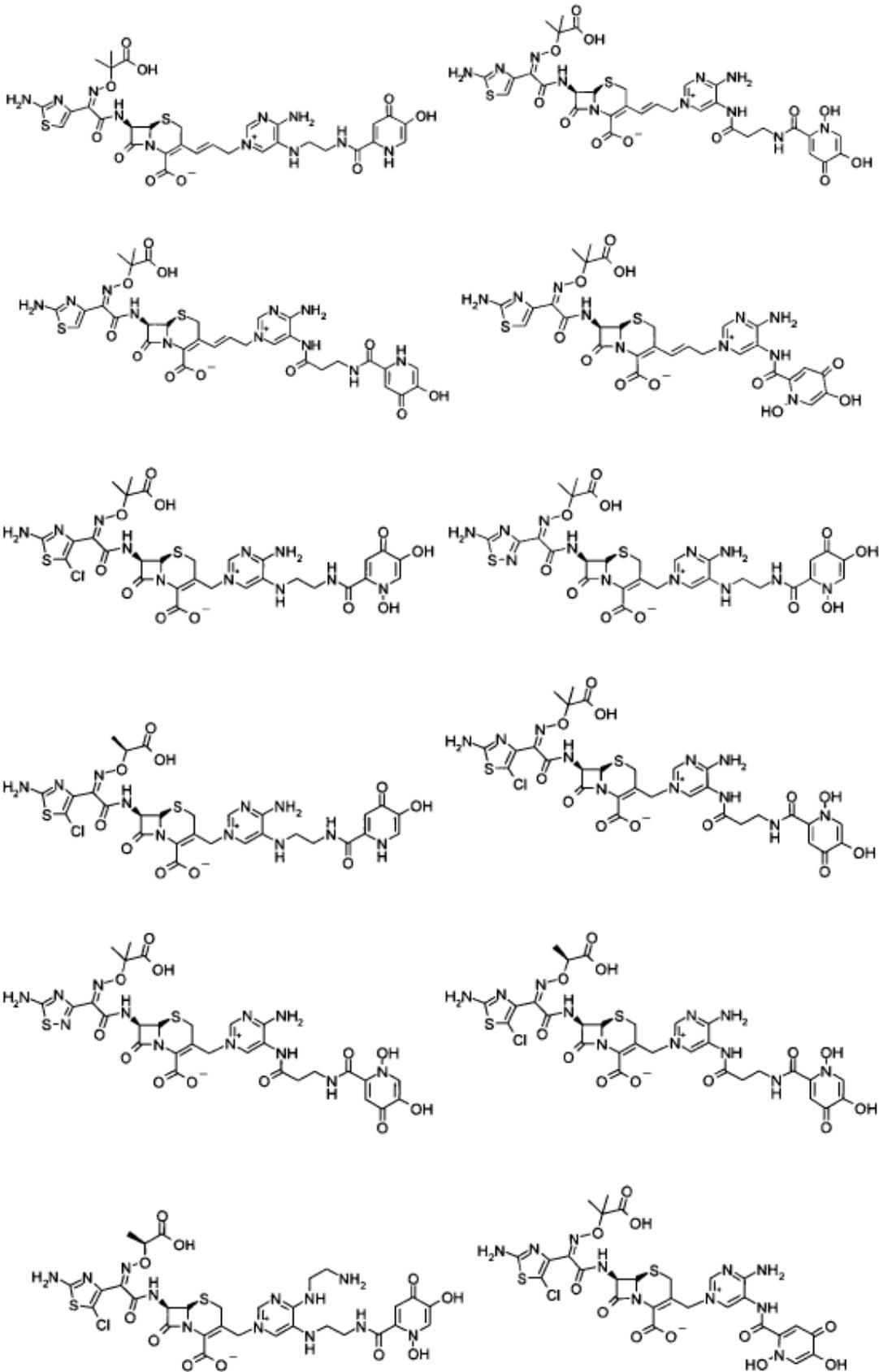


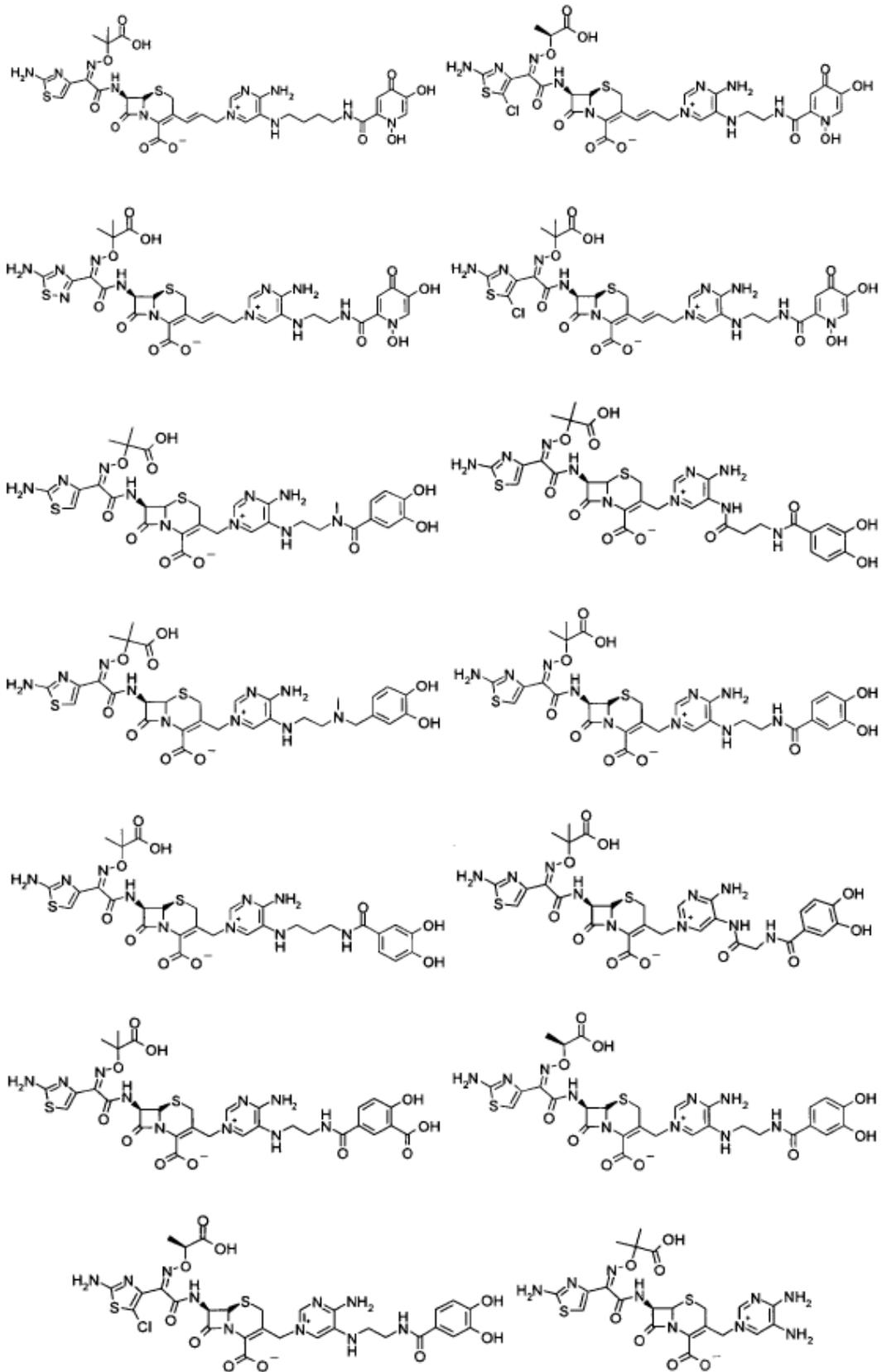
20 m y n representan independientemente números enteros de 1 a 6 de los compuestos.

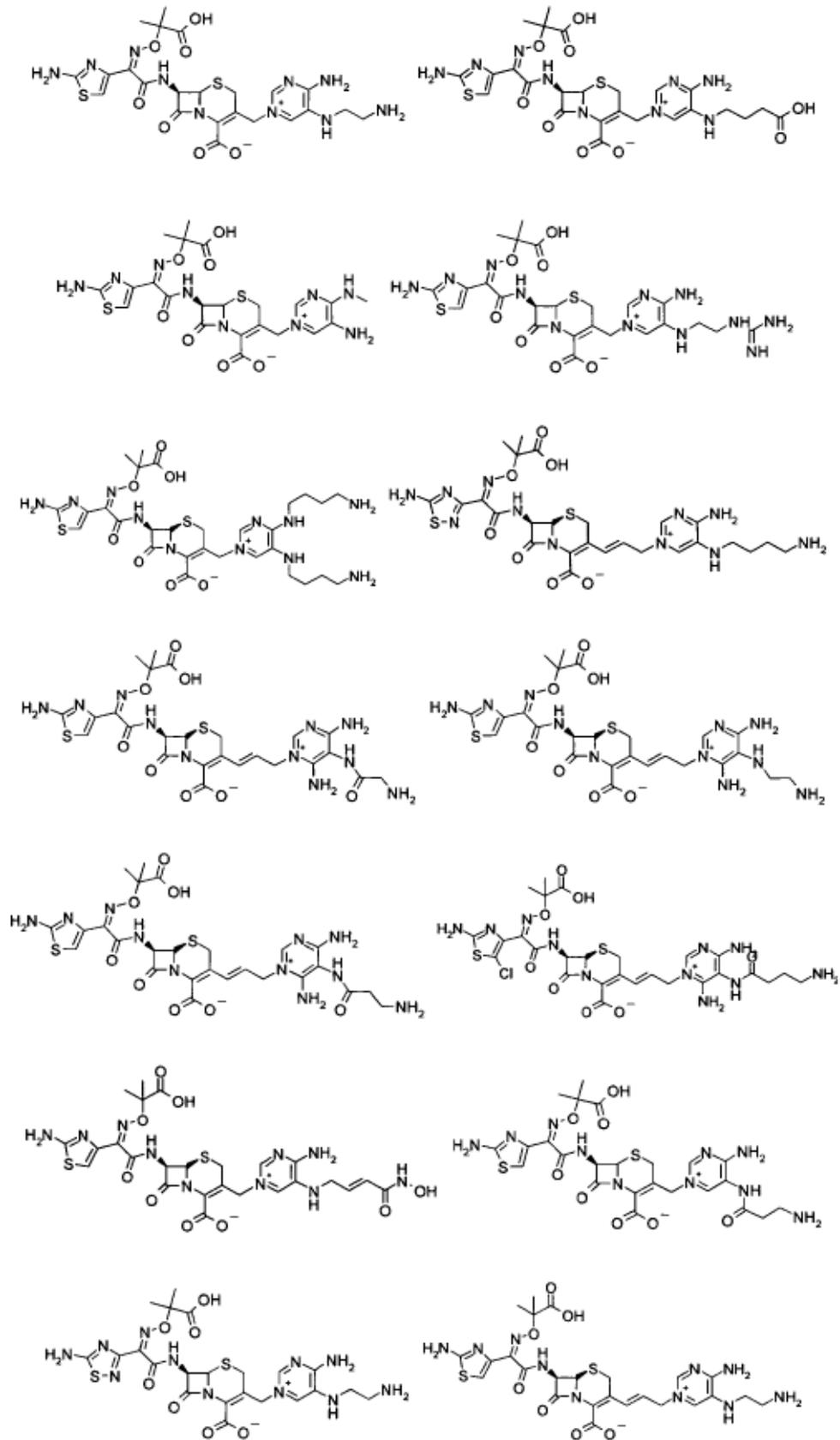
Como se usa en este documento, el término "alquilo" incluye una estructura de los tipos lineal y de ramificación. Por ejemplo, alquilo (C₁-C₆) es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, pentilo y hexilo y todas las posibles ubicaciones e isómeros.

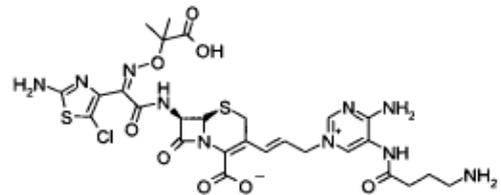
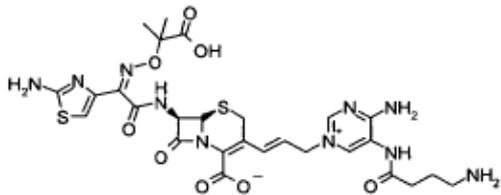
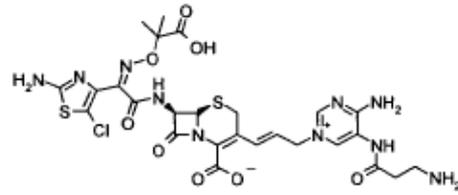
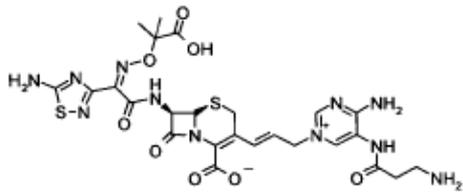
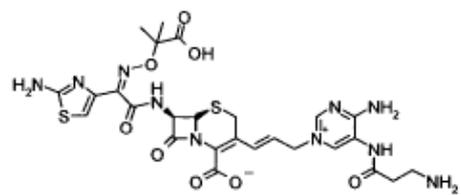
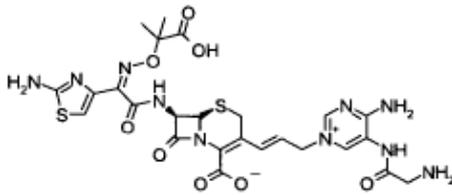
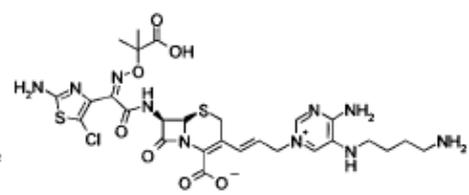
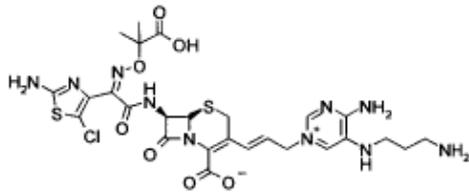
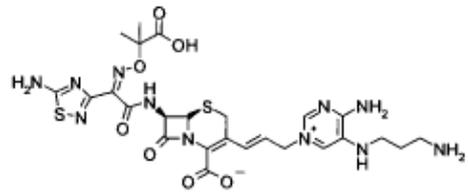
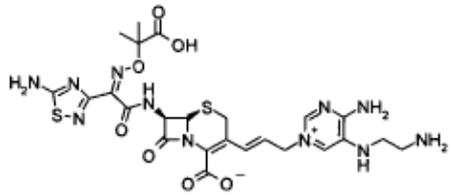
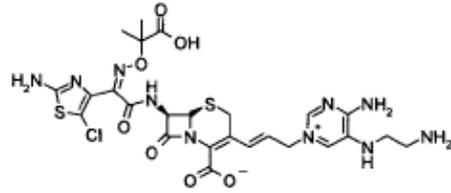
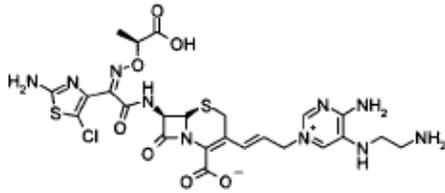
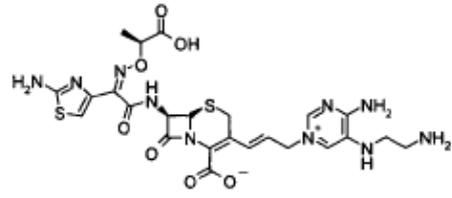
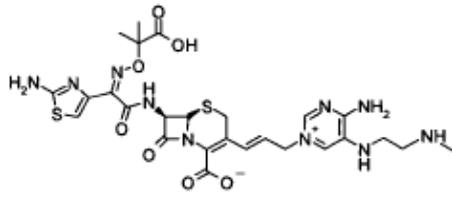
25 Ejemplos de los nuevos derivados de cefalosporina según la presente invención, pero sin limitación, se pueden presentar como los compuestos a continuación.

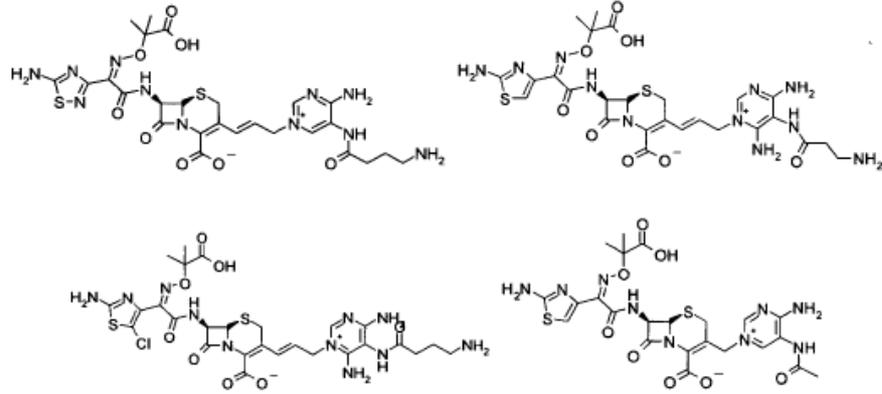




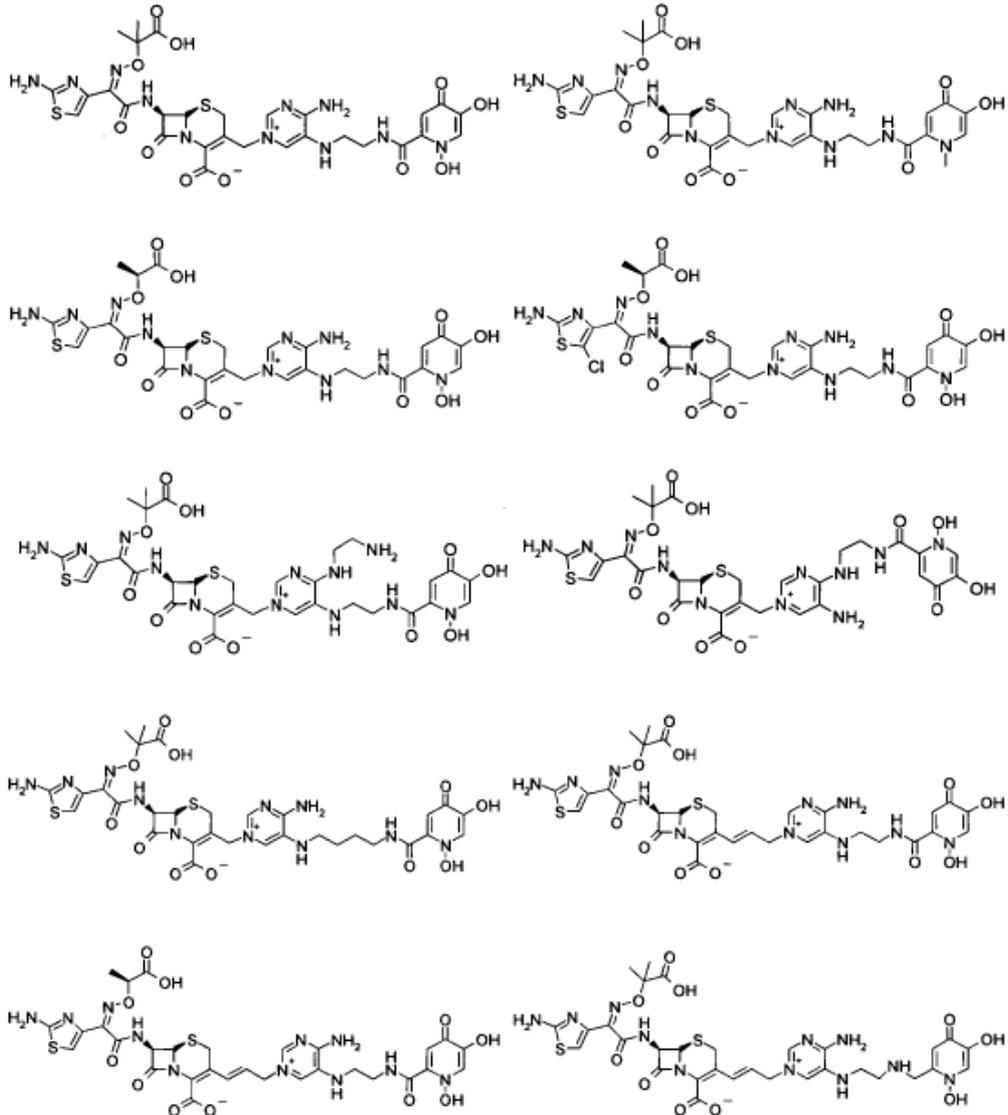


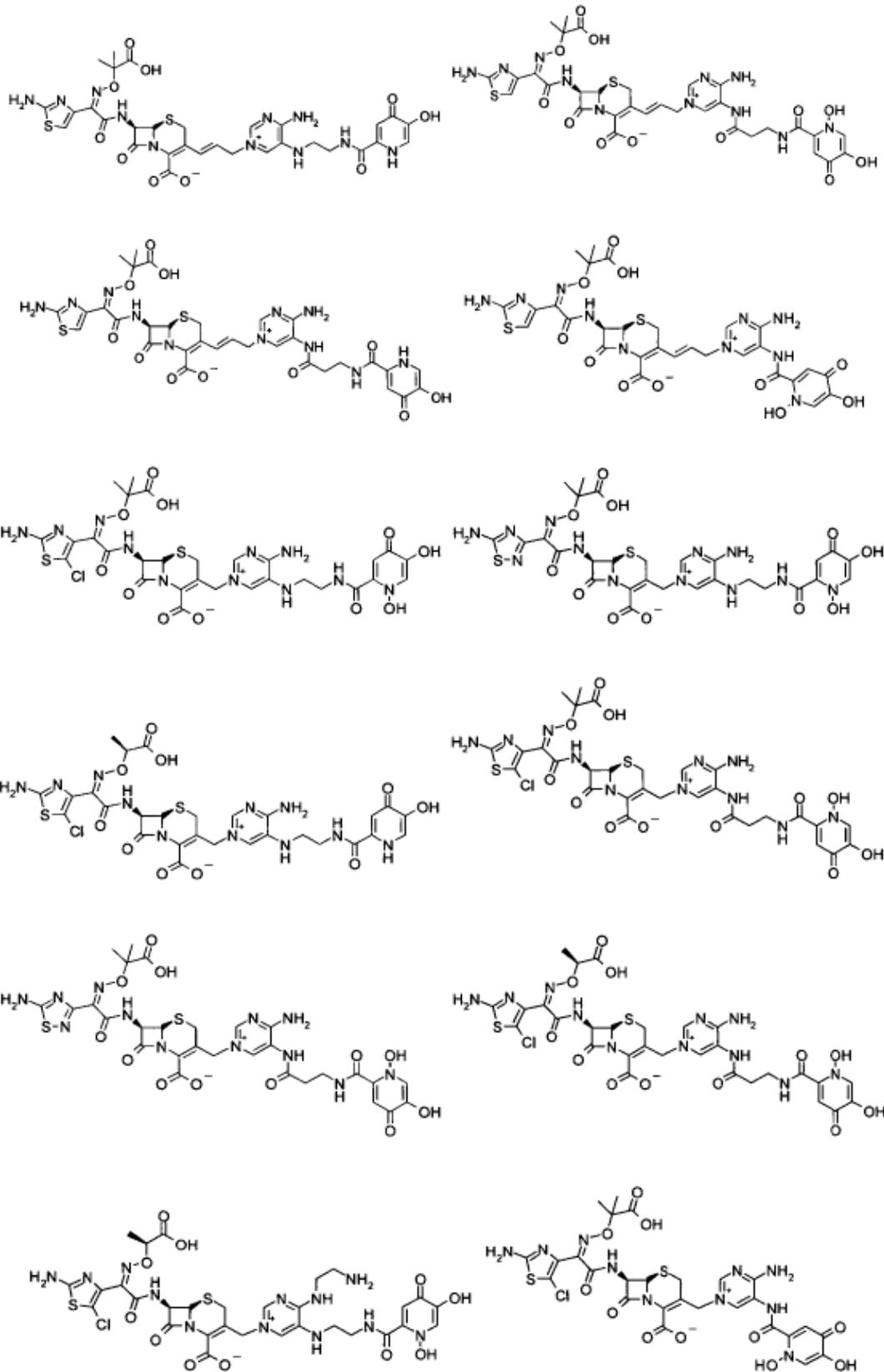


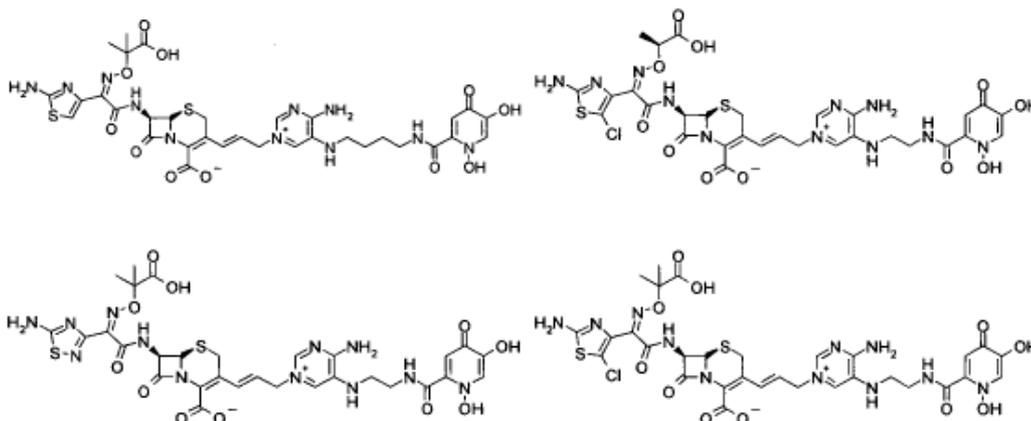




Los ejemplos más preferidos de los nuevos derivados de cefalosporina según la presente invención incluyen los siguientes compuestos:







5 Los nuevos derivados de cefalosporina según la presente invención se pueden preparar en hidratos de los mismos, solvatos de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos con el fin de mejorar la absorción en el cuerpo o aumentar la solubilidad. Por lo tanto, los hidratos del mismo, solvatos del mismo o sales farmacéuticamente aceptables del mismo también caen dentro del alcance de la presente invención.

Los términos usados en este documento se describirán brevemente.

10 El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una formulación de un compuesto que no causa irritación significativa a un organismo al que se administra y no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto. Los términos "hidrato" y "solvato" tienen los mismos significados que anteriormente. La sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser una sal ácida no tóxica que contiene aniones farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, las sales de ácidos añadidos producidos por ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico y ácido yodhídrico; ácidos organocarboxílicos tales como ácido tartárico, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido benzoico, ácido láctico, ácido fumárico y ácido maleico; y ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido naftalenosulfónico se pueden incluir. También se pueden obtener sales de ácido carboxílico farmacéuticamente aceptables permitiendo que el compuesto de la presente invención con bases se forme con bases de sales metálicas o sales alcalinotérreas tales como sal de litio, sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio y sal de magnesio, sales con aminoácidos tales como lisina, arginina, guanidina, sales con bases orgánicas como diciclohexilamina, N-metil-D-glutamina, tris (hidroximetil) metilamina, dietanolamina, colina y trietilamina. La presente invención según la fórmula química 1 se puede convertir a sus formas de sal por métodos convencionales.

El término "hidrato" se refiere a un compuesto de la presente invención o una sal del mismo, que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

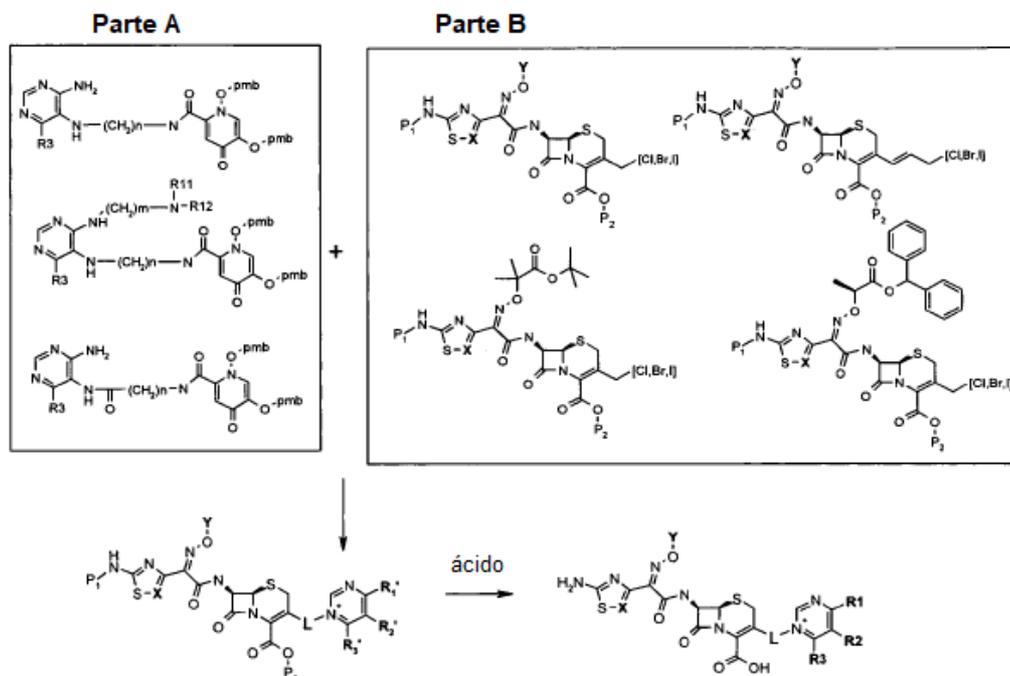
25 El término "solvato" como se usa en este documento significa un compuesto de la invención o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un solvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Los solventes preferidos son volátiles, no tóxicos y/o aceptables para administración a humanos.

Los compuestos de la presente invención pueden representar compuestos de polimorfismo y compuestos de polimorfismo con actividad antimicrobiana.

30 Se pueden preparar nuevos derivados de cefalosporina según la presente invención de diversas maneras dependiendo del tipo de sustituyentes. Por ejemplo, la composición de compuestos se puede preparar según el método ilustrado a continuación. Los métodos de fabricación para los esquemas de reacción propuestos son solo ejemplos, y dependiendo de los sustituyentes particulares, los esquemas de reacción se pueden transformar fácilmente por los expertos en el arte. De este modo, los esquemas de reacción ejemplificados de un método para preparar compuestos de cefalosporina según la presente invención no se limitan a los mismos, y a menos que se indique lo contrario, las reacciones de la expresión de los sustituyentes son las mismas que se definen en la fórmula química 1.

El esquema de reacción de los nuevos derivados de cefalosporina según la fórmula química 1 se muestra a continuación.

<Esquema de reacción 1>



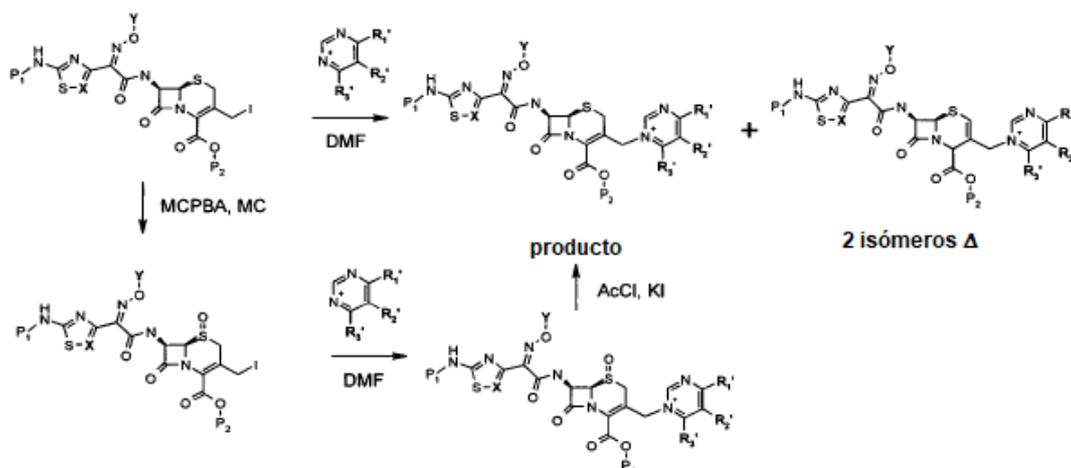
Como se muestra en el esquema de reacción 1, la parte A sustituida con pirimidina de la fórmula química 1 y el protector (P1, P2) sustituido con la parte B se hacen reaccionar juntos y la reacción se sintetiza eliminando los protectores mediante ácido.

- 5 En el esquema de reacción 1, se pueden usar t-butilo, boc o como pmb como los protectores P1 y P2, aunque no se limita a los mismos, se pueden usar los halógenos (Cl, Br, I, etc.) como grupo saliente sustituido con carbono en la reacción de pirimidina. Ejemplos de Y en la parte B del esquema de reacción 1, pero no limitados a, son grupo dimetilacetilo protegido por tbutilo y grupo metil acetilo protegido por difenilmetilo. Como solvente se puede usar un solvente polar y aprótico en esta reacción. El ejemplo preferido es un solvente tal como DMF. La base de amina tal como TEA o DIPEA se puede usar como las bases de la reacción, pero el método de reacción más preferido no usa bases en absoluto.
- 10

La segunda reacción del esquema de reacción 1 anterior es la eliminación del protector usando ácidos como FTA o HCl.

- 15 En la primera reacción del esquema de reacción 1, se crean los siguientes isómeros (2 isómeros Δ) como un subproducto, y con el fin de reducir la producción de isómeros de estos subproductos siguiendo la reacción mostrada en el esquema de reacción 2 se puede hacer.

<Esquema de reacción 2>



Como se muestra en el esquema de reacción 2, antes de reaccionar con pirimidina de la parte A, se crea el compuesto sulfóxido mediante oxidación del compuesto cefem con MCPBA primero y luego se hace reaccionar con la parte A. Se hace reaccionar el producto resultante para conducir la reacción de reducción con cloruro de acetilo (AcCl) y KI para obtener el producto deseado como los productos principales. En el esquema de reacción 2, se puede usar cloruro de metileno (MC) como solvente para la reacción de MCPBA, pero no se limita a ello. Además, el reactivo que se puede usar en las reacciones de oxidación y reducción no están limitados a MCPBA y AcCl/KI, pero se puede usar el oxidante y el reductor con reacciones similares.

La invención también se refiere a (a) una composición farmacéutica que comprende un nuevo derivado de cefalosporina representado por la fórmula química 1, un hidrato del mismo, un solvato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente eficaz, y (b) unas composiciones antibióticas farmacéuticas que comprenden un portador del mismo, diluyente del mismo, adyuvante del mismo o cualquier combinación del mismo farmacéuticamente aceptable.

El término "composición farmacéutica" significa una mezcla del compuesto de la presente invención con otros componentes químicos tales como diluyentes o portadores. La composición farmacéutica anterior facilita la administración del compuesto a un organismo. En la técnica existen múltiples técnicas de administración de un compuesto que incluyen, entre otros, administración oral, inyección, aerosol, parenteral y tópica. Las composiciones farmacéuticas también se pueden obtener haciendo reaccionar compuestos con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares.

Como se usa en este documento, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de ingrediente activo eficaz para aliviar o eliminar uno o más síntomas del trastorno que se va a tratar, o retrasar los marcadores clínicos o el inicio de los síntomas de la enfermedad para ser prevenida. De este modo, la cantidad terapéuticamente eficaz significa la cantidad que tiene el efecto de (1) invertir la tasa de progreso de la enfermedad, (2) prohibir el progreso posterior de la enfermedad y/o (3) aliviar (preferiblemente, eliminar) uno o más síntomas asociados a la enfermedad. El ensayo de los compuestos en sistemas modelo in vivo e in vitro puede determinar empíricamente una cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento de la enfermedad.

El término "portador" define un compuesto químico que facilita la incorporación de un compuesto en células o tejidos. Por ejemplo, el dimetilsulfóxido (DMSO) es un portador comúnmente usado ya que facilita la absorción de muchos compuestos orgánicos en las células o tejidos de un organismo.

El término "diluyente" define compuestos químicos diluidos en agua que disolverán el compuesto de interés, así como estabilizarán la forma biológicamente activa del compuesto. Las sales disueltas en soluciones reguladas se usan como diluyentes en la técnica. Una solución regulada comúnmente usada es la solución salina regulada con fosfato porque imita las condiciones de sal de la sangre humana. Dado que las sales reguladoras pueden controlar el pH de una solución a bajas concentraciones, un diluyente regulado raramente modifica la actividad biológica de un compuesto.

El compuesto usado en este documento se puede administrar como el compuesto per se o como una composición farmacéutica que comprende el compuesto con otros ingredientes activos en la terapia de combinación o con otros portadores o excipientes apropiados, para el paciente humano. Cualquiera de la formulación y las técnicas de

administración de los compuestos en esta invención se pueden usar como apropiadas y como se entienden en la técnica; "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition, 1990.

5 La composición farmacéutica de la presente invención se puede preparar de una manera que se conoce por sí misma, por ejemplo, por medio de procedimientos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, pulverización, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización.

10 De este modo, las composiciones farmacéuticas para uso según la presente invención se pueden formular de manera convencional usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares, que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones, que se pueden usar farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la ruta de administración elegida. Cualquiera de las técnicas, portadores y excipientes bien conocidos se pueden usar como apropiados y tal como se entienden en la técnica; por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, arriba. En la presente invención según la composición de la fórmula química 1, la formulación inyectable y oral se puede formular para tales fines.

15 Para la inyección, los agentes de la presente invención se pueden formular en soluciones acuosas o emulsiones lipídicas, preferiblemente en soluciones reguladoras fisiológicamente compatibles tales como solución de Hanks, solución de Ringer o solución reguladora salina fisiológica. Para la administración transmucosal, se usan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera que se va a penetrar. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica.

20 Para la administración oral, los compuestos se pueden formular fácilmente combinando los compuestos activos con portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Tales portadores permiten que los compuestos de la presente invención se formulen como comprimidos, píldoras, polvos, gránulos, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, lechadas, suspensiones y similares, para la ingestión oral por un paciente que se va a tratar. Preferiblemente las formulaciones están en forma de cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos, y especialmente, las formas de cápsulas y comprimidos son más útiles. Se prefiere que los comprimidos y las píldoras se fabriquen como la formulación de disolución dirigida al intestino. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener mezclando uno o más excipientes sólidos con la combinación farmacéutica de la invención, moliendo opcionalmente la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares apropiados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes apropiados son, en particular, cargas tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes, tales como la polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato de sodio y estearatos de magnesio tales como lubricantes y aglutinantes.

35 Las preparaciones farmacéuticas, que se pueden usar por vía oral, incluyen cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los ingredientes activos mezclados con una carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se pueden disolver o suspender en líquidos apropiados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos.

40 Además, se pueden añadir estabilizantes. Además, las formulaciones de la presente invención se pueden recubrir con polímeros entéricos. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosificaciones apropiadas para tal administración.

45 Los compuestos se pueden formular para administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

Además, un ingrediente activo puede ser, por ejemplo, una forma de polvo seco, que se puede disolver en agua no pirogénica y no bacteriana antes de su uso.

50 Los compuestos también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

55 Las composiciones farmacéuticas apropiadas para su uso en la presente invención incluyen composiciones en las que los ingredientes activos están contenidos en una cantidad eficaz para lograr su propósito previsto. Más específicamente, una cantidad terapéuticamente eficaz significa una cantidad de compuesto eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que se está tratando. La

determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está dentro de la capacidad de los expertos en el arte, especialmente a la luz de la divulgación detallada proporcionada en este documento.

5 Cuando se formula en una dosis unitaria, el ingrediente activo de la composición de la fórmula química 1 se administra preferiblemente a una dosis de 1 a 1,500 mg. Dependiendo de las condiciones de los pacientes, incluida la edad, el peso corporal, el sexo, la vía de administración, el estado de salud y la gravedad de la enfermedad, la dosis de administración del compuesto de la presente invención se determina según las instrucciones de un médico o farmacéutico. Por lo general, la dosis varía desde aproximadamente 1 a 1,500 mg por una a tres veces al día para un adulto. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden inyectar por vía intramuscular o intravenosa a una dosis de 1 a 1.500 mg por una a tres veces al día para un adulto. Una dosis más alta puede ser efectiva en algunos pacientes.

10 Además de los compuestos de la presente invención, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender además (esto es, formularse junto con uno o más fármacos conocidos seleccionados de agentes antibacterianos clínicamente útiles (por ejemplo, β -lactama, macrólido, quinolona o aminoglucósido) y agente antiinflamatorio (por ejemplo, triazol antifúngico o anfotericina), o se pueden administrar en combinación con uno o más fármaco(s) conocido(s). Además, los compuestos de la presente invención se pueden formular junto con o administrados en combinación con un producto de proteína que aumenta la permeabilidad/bactericida (BPI) o un inhibidor de la bomba de eflujo, para aumentar la actividad contra bacterias Gram-negativas y bacterias resistentes a los antibióticos.

20 Los compuestos de la presente invención se pueden formular junto con o administrar en combinación con vitamina, por ejemplo, vitamina B, tal como vitamina B2, vitamina B6 o vitamina B12, y ácido fólico. Además, los compuestos de la presente invención se pueden formular junto con o se pueden administrar en combinación con un inhibidor de la ciclooxigenasa (COX), particularmente inhibidor de la COX-2.

25 Como se describió anteriormente, la presente invención, un nuevo derivado de cefalosporina, posee una actividad antimicrobiana de eficacia superior contra bacterias Gram-negativas tales como *P. aeruginosa*, *K. pneumonia*, *A. baumannii* y también contra bacterias Gram-negativas resistentes a múltiples fármacos, y especialmente contra las bacterias Gram-negativas resistentes a múltiples fármacos más problemáticas, *Pseudomonas aeruginosa*. Además, estos compuestos muestran un excelente potencial como fármacos durante la etapa de desarrollo al poseer un excelente perfil farmacocinético.

La figura 1 presenta un diagrama esquemático de hierro sideróforo (Fe) y sus receptores;

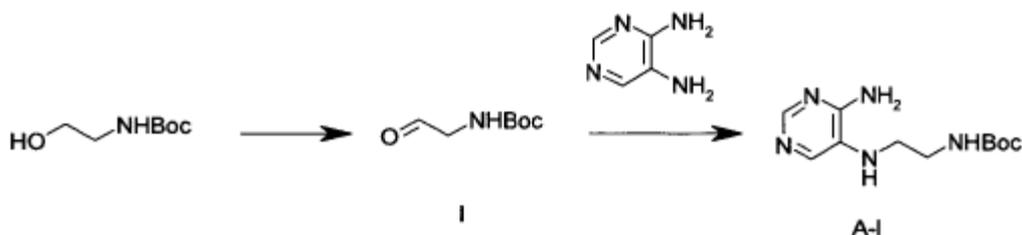
30 La figura 2 presenta una vista esquemática del procedimiento de transporte de ion de hierro y sideróforo.

Ejemplos

En lo que sigue, se hará referencia en detalle a diversos ejemplos de preparación, ejemplos y ejemplos de prueba.

Los siguientes ejemplos de preparación describen la preparación de los compuestos en la parte A y parte B del esquema de reacción 1.

35 <Ejemplo de preparación 1> Compuesto A-I



1-1) Preparación del compuesto I:

40 Se añadió cloruro de oxalilo (1.3 mL, 15 mmol) a una cámara de reacción que contenía cloruro de metileno (120 mL) a -78 °C y una solución de dimetilsulfóxido (2.45 mL, 30 mmol) disuelta en cloruro de metileno (20 mL). La solución resultante se agitó durante 10 minutos a -78 °C. Se añadió lentamente una solución de N-Boc-etanolamina (2 g, 12.4 mmol) disuelta en cloruro de metileno (20 mL) y después se añadió trietilamina (8.64 mL, 62 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a -78 °C y 30 minutos adicionales a temperatura ambiente, se lavó con agua (100 mL) y solución salina (100 mL). La capa orgánica se deshidrató con sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y se aplicó a cromatografía en columna (n-hex: EA = 3: 1 ~ 1: 1) para producir el compuesto I (270 mg (14%)).

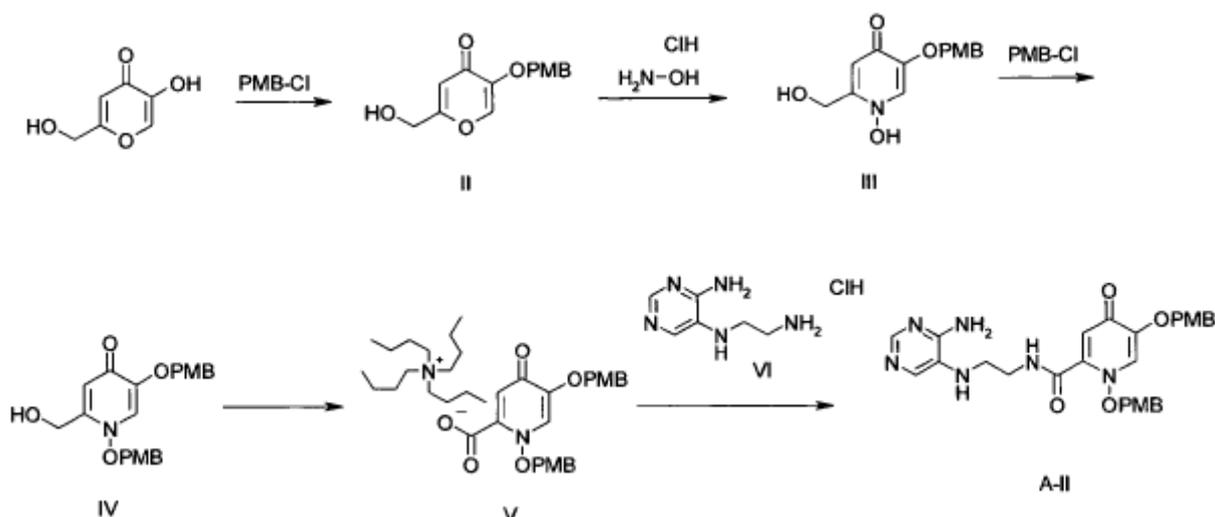
^1H RMN (600MHz, DMSO- d_6) δ = 7.83(s, 1H), 7.49(s, 1H), 6.88(d, J = 5.4Hz, 1H), 6.36(br, 2H), 4.81(br, 1H), 3.13(m, 4H), 1.39(s, 9H)

1-2) Preparación del compuesto A-I:

5 Se disolvieron clorhidrato de 4,5-diaminopirimidina (2.0 g, 18.1 mmol) y el compuesto I (3.0 g, 18.8 mmol) en metanol (60 mL) y luego se añadió ácido acético (1,0 g, 18.1 mmol). La solución resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Se añadió cianoboro-cloruro de sodio (2.2 g, 36.3 mmol). La solución resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se aplicó a cromatografía en columna (MC: MeOH = 50: 1-20: 1) para producir el compuesto A-I (1.09 g (24%).

10 ^1H RMN (600MHz, cloroformo- d_1) δ 8.15(s, 1H), 7.65(s, 1H), 5.01(br, 2H), 3.47(br, 2H), 3.22(t, J =5.4Hz, 2H), 1.46(s, 9H)

<Ejemplo de preparación 2> Compuesto A-II



2-1) Preparación del compuesto II:

15 Se disolvió ácido kójico (50 g, 0.35 mol) en N,N-dimetilformamida (900 mL) y luego se añadieron secuencialmente carbonato de potasio (58.4 g, 0.42 mol) y cloruro de 4-metoxibencilo (61.7 g, 0.39 mol).

La solución resultante se agitó durante 3 horas a 80 °C, se concentró a presión reducida y se añadió lentamente a agua (800 mL) para producir un sólido. El sólido se lavó con éter: hexano = 1:1 (800 mL) para producir el compuesto II (90 g (98%).

20 ^1H RMN (600MHz, cloroformo- d_1) δ 7.51(s, 1H), 7.32(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.90(d, J = 8.0Hz, 2H), 6.45(s, 1H), 5.00(s, 2H), 4.45(s, 2H), 3.81(s, 3H)

2-2) Preparación del compuesto III:

25 El compuesto II (50 g, 0.19 moles) y clorhidrato de hidroxilamina (66.2 g, 0.95 mol) se disolvieron en piridina (620 mL). La solución resultante se agitó durante una hora a 70 °C ~ 75 °C, se concentró a presión reducida y se disolvió en agua (350 mL). Se añadió HCl 6N (pH 1 ~ 2) a la solución resultante mientras se agitaba a 0 °C para producir un sólido.

El sólido se lavó con éter (300 mL) para producir el compuesto III (15 g (30%).

^1H RMN (600MHz, DMSO- d_6) δ 7.96(s, 1H), 7.38(d, J = 8.0Hz, 2H), 6.96(d, J = 8.0Hz, 2H), 6.86(s, 1H), 5.54(br, 1H), 5.03(s, 2H), 4.45(s, 2H), 3.74(s, 3H)

2-3) Preparación del compuesto IV:

30 El compuesto III (31 g, 0.11 mol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (350 mL) y luego se añadieron secuencialmente carbonato de potasio (31 g, 0.22 mol) y cloruro de 4-metoxibencilo (19.3 g, 0.12 mol). La solución resultante se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato

de etilo (400 mL) y se filtró a presión reducida. El filtrado se lavó con agua (300 mL) y solución salina (300 mL). La capa orgánica se deshidrató con sulfato de sodio anhidro. El resultante se lavó con éter: hexano = 1: 1 (400 mL) para producir el compuesto IV (42 g (95%)).

5 ^1H RMN (600MHz, cloroformo- d_1) δ 7.27~7.21(m, 5H), 6.99(s, 1H), 6.90(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 6.86(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 6.49(s, 1H), 5.03(s, 2H), 4.93(s, 2H), 4.50(s, 2H), 3.82(s, 3H), 3.78(s, 3H)

2-4) Preparación del compuesto V:

10 El compuesto IV (20 g, 50.3 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (580 mL) y luego se añadió agua destilada (50 mL). La solución resultante se agitó a 0 °C. Se añadieron secuencialmente bromuro de sodio 1M (30 mL), bromuro de tetrabutil amonio 1M (55 mL), TEMPO (2.36 g, 15.1 mmol), solución saturada de bicarbonato de sodio (110 mL) y solución de hipoclorito de sodio (120 mL, 2.01 mol). La solución resultante se agitó durante 1 hora y media a la temperatura que cambia de 0 °C a temperatura ambiente. Se añadió HCl 1N (pH 6 ~ 7). A continuación, se añadió t-butanol (380 mL) y se añadió posteriormente 2-metil-2-buteno 2M en tetrahidrofurano (607 mL). Después de esto, una solución de cloruro de sodio (45.5 g, 503 mmol) y dihidrogenofosfato de sodio monohidratado. (52 g, 377 mmol) disueltos en agua destilada (170 mL). La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución resultante se vertió en un embudo de filtración para separar una capa orgánica y una capa acuosa. La capa orgánica se lavó con solución saturada de dihidrogenofosfato de sodio (800 mL), se deshidrató con sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida, y se aplicó a cromatografía en columna (MC : MeOH = 50 : 1 ~ 8 : 1) para producir el compuesto V (40 g (61%)).

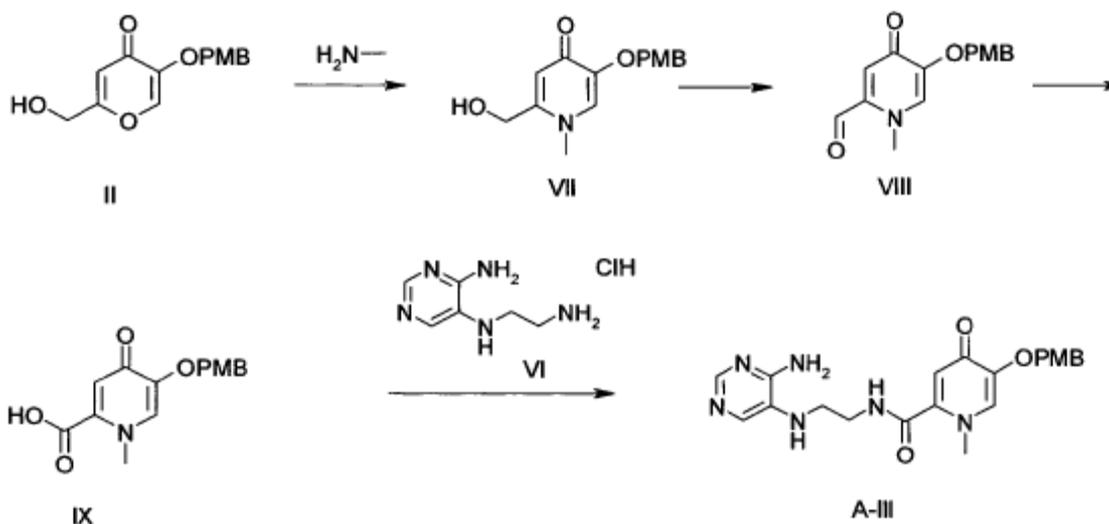
20 ^1H RMN (600MHz, cloroformo- d_1) δ 7.35(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.25(d, 8.4Hz, 2H), 6.86(m, 4H), 6.72(s, 1H), 6.38(s, 1H), 6.49(s, 1H), 5.30(s, 2H), 4.85(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.28(m, 8H), 1.65(m, 8H), 1.42(m, 8H), 0.99(t, $J = 6.6\text{Hz}$, 12H)

2-5) Preparación del compuesto A-II:

25 El compuesto VI (1.89 g, 10 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (50 mL), diisopropiltilamina (7.2 mL, 40 mmol) y el compuesto V (6.52 g, 10 mmol) se añadieron secuencialmente y se añadió hexafluoro fosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirolidino fosfononio (6.24 g, 12 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (300 mL), se lavó con agua (200 mL) y solución salina (150 mL), se deshidrató con sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y se aplicó a la columna cromatografía (MC : MeOH = 40 : 1 ~ 10 : 1) para producir Compuesto A-II (2.2 g(40%)).

30 ^1H RMN (600MHz, CD_3OD) δ 7.92(s, 1H), 7.45(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.35(s, 1H), 7.02(d, $J = 12.6\text{Hz}$, 2H), 6.95(d, $J = 12.6\text{Hz}$, 2H), 6.66(d, $J = 13.2\text{Hz}$, 2H), 6.41(s, 1H), 5.33(s, 2H), 4.77(s, 2H), 3.79(s, 3H), 3.73(s, 3H), 3.56(t, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), 3.10(t, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H),

<Ejemplo de preparación 3> Compuesto A-III



3-1) Preparación del compuesto VII:

El compuesto II (1.0 g, 3.81 mmol) se añade a 33% de metilamina disuelta en etanol (19 mL). La solución resultante se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, creando un sólido de color blanco. La solución resultante se filtró a presión reducida para obtener el sólido de color blanco. El sólido de color blanco se lavó con etanol (50 mL) y éter (20 mL) para producir Compuesto VII (778 mg (75%)).

- 5 ^1H RMN (600MHz, DMSO- d_6) δ 7.53(s, 1H), 7.34(d, J = 9.0Hz, 2H), 6.94(d, J = 9.0Hz, 2H), 6.21(s, 1H), 5.55(brs, 1H), 4.91(s, 2H), 4.36(s, 2H), 3.75(s, 3H), 3.58(s, 3H)

3-2) Preparación del compuesto VIII:

- 10 Se disolvió el compuesto VII (778 mg, 2.83 mmol) en dimetilsulfóxido (7 mL) y se añadieron trimetilamina (1.3 g, 12.7 mmol), cloruro de metileno (7 mL), complejo de trióxido de azufre (1.35 g, 8.48 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se diluyó con cloroformo (150 mL), se lavó con agua (30 mL), se deshidrató con sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y se aplicó a cromatografía en columna (MC : MeOH = 30 : 1 ~ 10 : 1) para producir Compuesto VIII(718 mg (93%)).

^1H RMN (600MHz, cloroformo- d_1) δ 9.61(s, 1H), 7.34(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.99(s, 1H), 6.97(s, 1H), 6.88(d, J = 8.4Hz, 2H), 5.18(s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.80(s, 3H)

- 15 3-3) Preparación del compuesto IX:

- 20 El compuesto VIII (718 mg, 2.63 mmol) se disolvió en una mezcla de t-butanol (8.5 mL) y tetrahidrofurano (8.5 mL) y luego se añadió 2-metil-2-buteno 2M (3.3 mL) disuelto en tetrahidrofurano. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente. A la solución resultante, se le añadió una solución de cloruro de sodio (1.9 g, 21.0 mmol) y dihidrogenofosfato de sodio monohidrato (2.1 g, 15.2 mmol) disuelto en agua (8.5 mL). La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, creando un sólido de color blanco. La solución resultante se filtró a presión reducida para obtener el sólido de color blanco. El sólido de color blanco se disolvió en agua (4 mL). Se añadió HCl 1 N (pH 1 ~ 2). El sólido obtenido de este modo se filtró a presión reducida y se lavó con acetato de etilo (50 mL) y éter (50 mL) para producir el compuesto IX (510 mg (67%)).

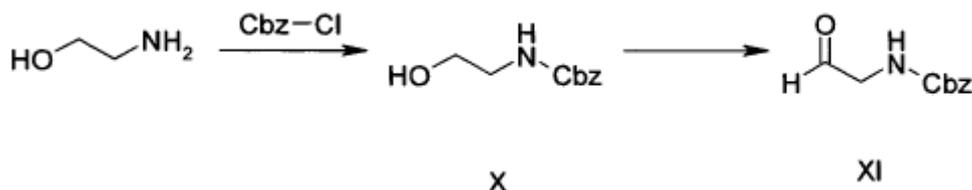
- 25 ^1H RMN (600MHz, DMSO- d_6) δ 7.79(s, 1H), 7.37(d, J = 12.6Hz, 2H), 6.96(d, J = 12.6Hz, 2H), 6.71(s, 1H), 4.97(s, 2H), 3.83(s, 3H), 3.76(s, 3H),

3-4) Preparación del compuesto A-III:

El compuesto A-III (19.mg (25%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 2-5 usando el compuesto VI (34.5 mg, 0.18 mmol).

- 30 ^1H RMN (600MHz, CD $_3$ OD) δ 7.96(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.38(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.91(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.56(s, 1H), 5.02(s, 2H), 3.79(s, 3H), 3.77(s, 3H), 3.61(t, J = 6.0Hz, 3.39(t, J = 6.6Hz, 2H)

<Ejemplo de preparación 4> Compuesto XI



4-1) Preparación del compuesto X:

- 35 Se disolvió 2-aminoetanol (2.0 g, 32.7 mmol) en cloruro de metileno (110 mL) y se añadieron secuencialmente cloruro de benciloxicarbonilo (5.07 g, 29.8 mmol) y trietilamina (4.44 g, 44.6 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua (40 mL) a la solución resultante. La solución resultante se deshidrató con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para producir el compuesto X (4.05 g (70%)).

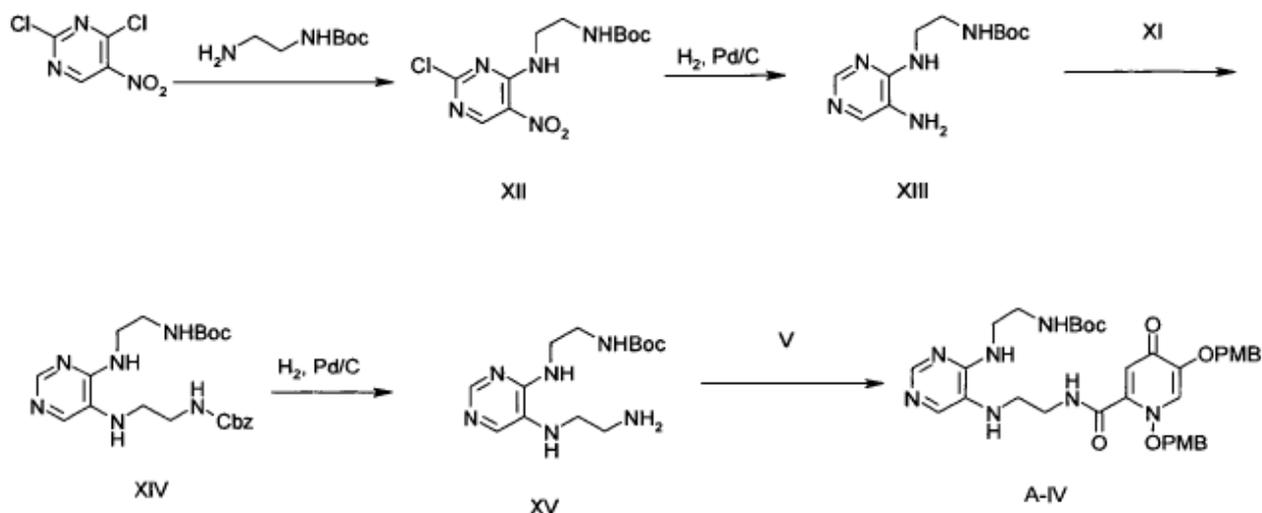
- 40 ^1H RMN (600MHz, cloroformo- d_1) δ = 7.40(m, 5H), 5.19(brs, 1H), 5.11(s, 2H), 3.73(t, J = 4.2Hz, 2H), 3.37(q, J = 5.4Hz, 2H), 2.23(brs, 1H)

4-2) Preparación del compuesto XI:

El compuesto XI (2.72 g (91%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 3-2 usando el compuesto X (3 g, 15.3 mmol).

^1H RMN (600MHz, cloroformo- d_1) δ = 9.66(s, 1H), 7.39(m, 5H), 5.44(brs, 1H), 5.13(s, 2H), 4.16(d, J = 4.8Hz, 2H)

<Ejemplo de preparación 5> Compuesto A-IV



5

5-1) Preparación del compuesto XII:

Se disolvió 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (3 g, 15.4 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) y se añadió isopropiletilamina (2.0 g, 15.4 mmol). A la solución resultante, N-Boc-etildiamina (2.48 g, 15.4 mmol) disueltos en tetrahidrofurano (20 mL) se añadieron lentamente a -78°C mientras se agitaba durante 50 minutos y luego la solución resultante se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. El resultante se concentró a presión reducida y se aplicó a cromatografía en columna (EA: Hex = 1: 4 ~ 1: 3) para producir el compuesto XII (3.16 g (64%)).

10

^1H RMN (600MHz, CD_3OD) δ 9.05(s, 1H), 8.80(br, 1H), 4.84(br, 1H), 3.78 (q, $J=6\text{Hz}$, 2H), 3.48(q, $J=6\text{Hz}$, 2H), 1.43(s, 9H) 5-2)

Preparación del compuesto XIII:

El compuesto XII (3.1 g, 9.75 mmol) se disolvió en metanol (50 mL) y se añadió 10% de carbón de paladio (1 g, 0.98 mmol). La solución resultante se aplicó a una purga de hidrógeno, se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente, se filtró con celite y se concentró a presión reducida para producir el compuesto XIII (2.8 g (99%)).

15

^1H RMN (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.62(br, 1H), 8.33(s, 1H), 7.48(s, 1H), 6.99 (brs, 1H), 5.88(brs, 2H), 3.45(br, 2H), 3.19(br, 2H), 1.35(s, 9H)

5-3) Preparación del compuesto XIV:

El compuesto XIII (1.02 g, 3.52 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (34 mL) y se añadieron secuencialmente diisopropiletilamina (455 mg, 3.52 mmol), el compuesto XI (796 mg, 4.12 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (1.12 g, 5.28 mmol). La solución resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, se diluyó con cloruro de metileno (180 mL), se lavó con agua (100 mL) y solución salina (100 mL), se deshidrató con sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y se aplicó a la columna cromatografía (MC:MeOH = 60:1 ~ 20:1) para producir Compuesto XIV (218 mg (14%)).

25

^1H RMN (600MHz, CDCl_3) δ 8.22(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.34-7.30(m, 5H), 5.77(br, 1H), 5.46(br, 1H), 5.18(br, 1H), 5.11(s, 2H), 3.58(br, 2H), 3.54(br, 2H), 3.38(br, 2H), 3.20(br, 2H), 1.39(s, 9H)

5-4) Preparación del compuesto XV:

El compuesto XV (150 mg (100%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 5-2 usando el compuesto XIV (218 mg, 0.51 mmol) y se usó para la siguiente etapa sin realizar la purificación.

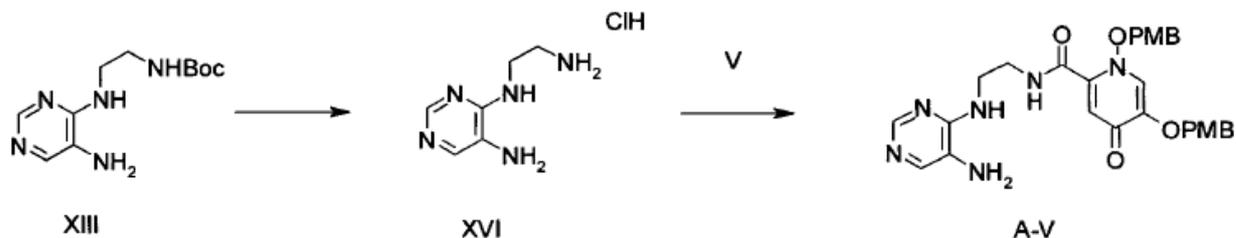
30

5-5) Preparación del compuesto A-IV:

El compuesto A-IV (198 mg (57%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 5-2 usando el compuesto XV (150 mg, 0.51 mmol) y el compuesto V (330 mg, 0.51 mmol).

^1H RMN (600MHz, CDCl_3) δ 8.22(s, 1H), 8.44(br, 1H), 8.09(s, 1H), 7.55(d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.29(s, 1H), 7.03(s, 2H), 6.94(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.67(d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 6.44(m, 3H), 5.49(br, 2H), 4.48(s, 2H), 4.32(br, 1H), 3.79(s, 3H), 3.75(s, 3H), 3.60(br, 2H), 3.42(br, 2H), 3.09(br, 2H), 2.79(br, 2H), 1.39(9H)

<Ejemplo de preparación 6> Compuesto A-V



6-1) Preparación del compuesto XVI:

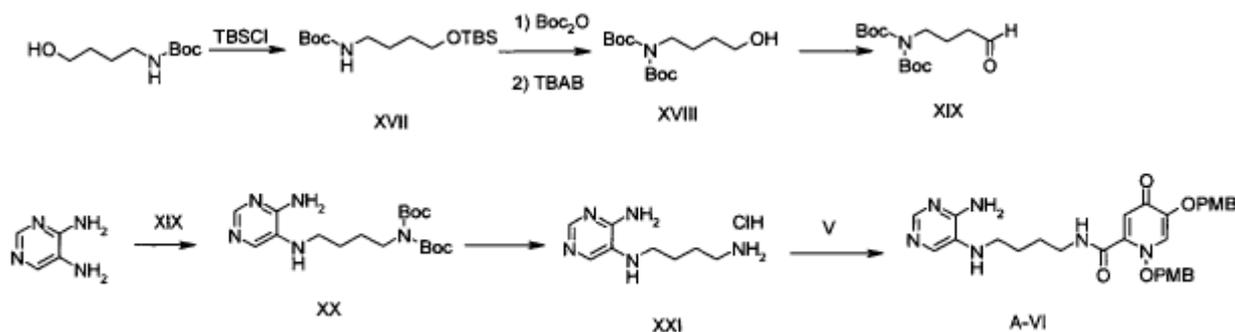
Se añadió HCl 4M disuelto en 1,4-dioxano al compuesto XIII (90 mg, 0.35 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se destiló a presión reducida, y se secó para producir el compuesto XVI (70 mg (100%)), que se usó para la siguiente etapa sin realizar la purificación.

6-2) Preparación del compuesto A-V:

El compuesto A-V (103 mg (59%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 2-5 usando el compuesto XVI (60 mg, 0.31 mmol) y el compuesto V (206 mg, 0.31 mmol).

^1H RMN (600MHz, CDCl_3) δ 8.55(br, 1H), 8.05(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.40(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.11(s, 1H), 6.92(m, 4H), 6.69(br, 1H), 6.60(d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 6.33(s, 1H), 5.35(s, 2H), 4.48(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.73(s, 3H), 3.44(br, 2H), 3.34(br, 2H)

<Ejemplo de preparación 7> Compuesto A-VI



7-1) Preparación del compuesto XVII:

Se disolvió tert-butil 4-hidroxibutylcarbamato (1.5 g, 7.93 mmol) en cloruro de metileno (36 mL) e imidazol (1.35 g, 19.8 mmol) y cloruro de tert-butil dimetilsililo (1.43 g, 9.51 mmol) secuencialmente añadido a 0 °C. La solución resultante se diluyó con éter (250 mL), se lavó con agua (40 mL x 2) y solución salina (40 mL x 2), se deshidrató con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para producir el compuesto XVII (2.4 g (100%)).

^1H RMN (600MHz, CDCl_3) δ 4.68(s, 1H), 3.63(m, 2H), 3.13(br, 2H), 1.54(m, 4H), 1.43(s, 9H), 0.88(s, 9H), 0.04(s, 6H)

7-2) Preparación del compuesto XVIII:

El compuesto XVII (2.5 g, 8.23 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (50 mL) y se añadió n-butil-litio 1.6 M disuelto en hexano a 0 °C. Luego se añadió dicarbonato de di-tert-butilo (2.15 g, 9.88 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se diluyó con éter (300 mL), se lavó con agua (30 mL) y solución salina (30 mL), se deshidrató con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El resultante se disolvió en tetrahidrofurano (18 mL) y se añadió lentamente bromuro de tetrabutyl-amonio 1.0M (14.8 mL, 14.8 mmol) disuelto en

tetrahidrofurano. La solución resultante se agitó durante 4 horas y media a temperatura ambiente, se diluyó con éter (150 mL), se lavó con agua (30 mL x 2) y solución salina (40 mL), se deshidrató con sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y se aplicó a cromatografía en columna (EA: Hex = 1: 4) para producir el compuesto XVIII (1.33 g (56%).

5 ^1H RMN (600MHz, CDCl_3) δ 3.68(m, 2H), 3.61(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.68(m, 2H), 1.59(m, 2H), 1.50(s, 18H)

7-3) Preparación del compuesto XIX:

10 Se disolvió el compuesto XVIII (330 mg, 1.14 mmol) en dimetilsulfóxido (2.5 mL) y se añadieron a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ diisopropiletamina (300 mg, 2.30 mmol), cloruro de metileno (2,5 mL) y complejo de trióxido de azufre (370 mg, 2,28 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (150 mL), se lavó con agua (40 mL) y solución salina (40 mL), se deshidrató con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para producir el compuesto XIX (333 mg (100%).

^1H RMN (600MHz, CDCl_3) δ 9.78(s, 1H), 3.63(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.48(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.91(m, 2H), 1.50(s, 18H)

7-4) Preparación del compuesto XX:

15 El compuesto XX (220mg (35%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 5-3 usando 4,5-diamino pirimidina (182 mg, 1.65 mmol) y el compuesto XIX (948 mg, 3.30 mmol).

^1H RMN (600MHz, CDCl_3) δ 8.09(s, 1H), 7.63(s, 1H), 5.84(br, 2H), 3.65(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.15(t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 1.74(m, 2H), 1.68(m, 2H), 1.50(s, 18H)

7-5) Preparación del compuesto XXI:

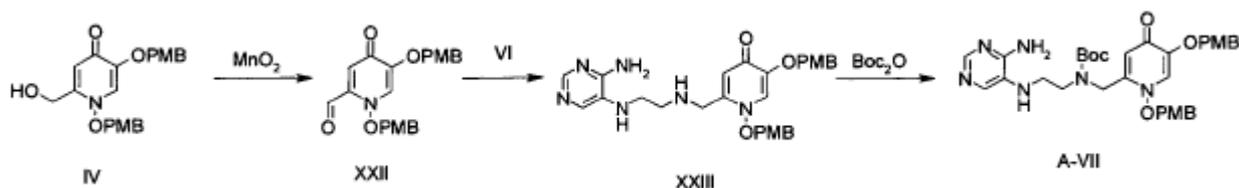
20 El compuesto XXI (111mg (89%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 6-1 usando el compuesto XX (220 mg, 0.58 mmol).

7-6) Preparación del compuesto A-VI:

El compuesto A-VI (153mg (53%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo de preparación 2-5 usando el compuesto XXI (110 mg, 0.50 mmol) y el compuesto V (330 mg, 0.50 mmol).

25 ^1H RMN (600MHz, CDCl_3) δ 8.36(br, 1H), 7.98(s, 1H), 7.44(d, $J=12.6\text{Hz}$, 2H), 7.33(s, 1H), 7.11(br, 1H), 6.94(m, 4H), 6.65(d, $J=12.6\text{Hz}$, 2H), 6.25(s, 1H), 5.85(br, 2H), 5.34(s, 2H), 4.49(s, 2H), 3.77(s, 3H), 3.75(s, 3H), 3.26(br, 2H), 2.78(br, 2H), 1.63(br, 2H), 1.44(br, 2H)

<Ejemplo de preparación 8> Compuesto A-VII



8-1) Preparación del compuesto XXII:

30 El compuesto IV (1.0 g, 2.51 mmol) se disolvió en acetonitrilo (13 mL). Se añadió óxido de manganeso (IV) (5.5 g, 63.5 mmol) a $50\text{ }^\circ\text{C}$. La solución resultante se agitó durante 7 horas, se filtró con celite, se concentró a presión reducida, y se aplicó a cromatografía en columna (MC: MeOH = 40: 1) para producir el compuesto XXII (0.73 g (24%).

8-2) Preparación del compuesto XXIII:

35 El compuesto VI (60 mg, 0.39 mmol) y el compuesto XXII (232 mg, 0.59 mmol) se disolvieron en metanol (13 mL) y se añadieron 10 gotas de ácido acético. La solución resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Se añadió cianoborohidruro de sodio (370 mg, 587 mmol). La solución resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se aplicó a cromatografía en columna (MC : MeOH = 50:1-20:1) para producir el compuesto XXIII (40 mg (20%).

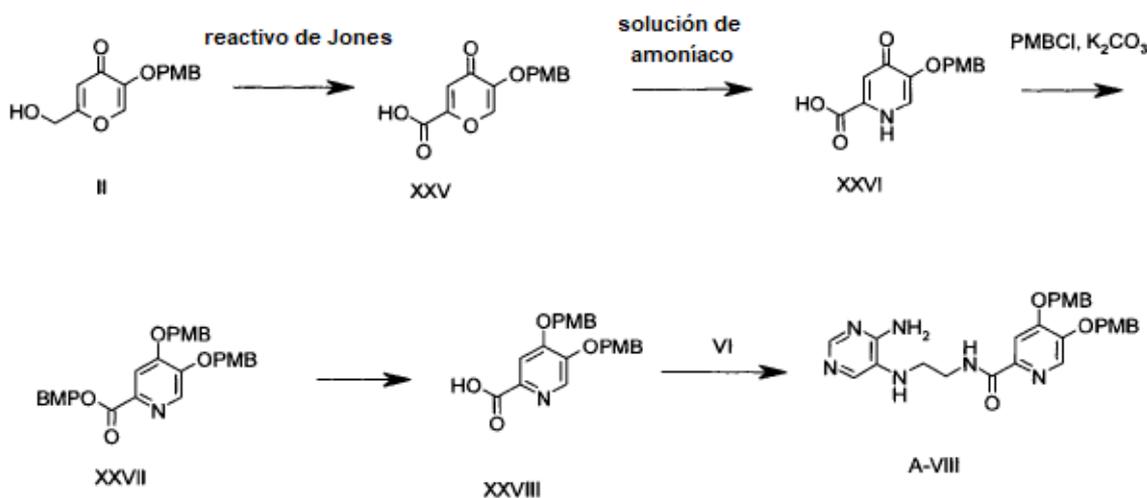
^1H RMN (600MHz, CD_3OD) δ 8.05(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.20(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.16(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.05(s, 1H), 6.88(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.81(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.42(s, 1H), 5.05(s, 2H), 4.76(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.76(s, 3H), 3.61(s, 2H), 3.12(br, 2H), 2.90(br, 2H)

8-3) Preparación del compuesto A-VII:

- 5 El compuesto XXIII (40 mg, 0.07 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (1 mL) y metanol (0.5 mL). Se añadió de dicarbonato de di-*tert*-butilo (18 mg, 0.08 mmol). La solución resultante se agitó a reflujo durante 1 hora y media, se concentró a presión reducida, y se aplicó a cromatografía en columna (MC : MeOH = 50 : 1 ~ 8 : 1) para producir el compuesto A-VII (16 mg (34%).

10 ^1H RMN (600MHz, CDCl_3) δ 8.08(s, 1H), 7.49~7.43(br, 1H), 7.22(Br, 2H), 7.14(br, 2H), 7.09~7.02(br, 1H), 6.91~6.87(br, 2H), 6.79(br, 2H), 6.12~6.02(s, 1H), 5.03(s, 1H), 4.97(s, 1H), 4.87(s, 1H), 4.72(s, 1H), 4.45(s, 1H), 4.22(s, 1H), 3.79(s, 3H), 3.77(s, 3H), 3.36(br, 2H), 3.1~3.02(2H), 1.44~1.35(br, 9H)

<Ejemplo de preparación 9> Compuesto A-VIII



9-1) Preparación del compuesto A-VIII:

- 15 Se disolvió el compuesto II (2 g, 7.63 mmol) en acetona (100 mL) con calentamiento y se añadió lentamente reactivo de Jones (1.88 mL de H_2SO_4 , 6 mL de agua destilada, 2,14 g de CrO_3) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C y luego se agitó adicionalmente durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió metanol (20 ml) y la solución resultante se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. El sólido resultante se eliminó por filtración a presión reducida y el filtrado se concentró a presión reducida. El sólido resultante se lavó con metanol para producir el compuesto XXV (560 mg (27%).
- 20

^1H RMN (600MHz, DMSO-d_6) δ 8.34(s, 1H), 7.37(d, $J = 11.4\text{Hz}$, 2H), 6.97(d, $J = 11.4\text{Hz}$, 2H), 6.92(s, 1H), 4.90(s, 2H), 3.76(s, 3H),

9-2) Preparación del compuesto XXVI:

- 25 El compuesto XXV (550 mg, 2 mmol) se disolvió en amoníaco (15 mL) y la solución resultante se agitó durante 2 horas con reflujo. A continuación, se añadió amoníaco (7 mL). La solución resultante se agitó durante 1 hora a reflujo, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para eliminar el exceso de amoníaco. La solución resultante se acidificó con solución de HCl 5 N y el sólido resultante se filtró a presión reducida para producir el compuesto XXVI (500 mg (91%).

30 ^1H RMN (600MHz, DMSO-d_6) δ 7.88(br, 1H), 7.38(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.19(br, 1H), 6.91(d, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H), 5.15(s, 2H), 3.72(s, 3H),

9-3) Preparación del compuesto XXVII:

Se disolvió el compuesto XXVI (200 mg, 0,73 mmol) en N,N-dimetilformamida (9 mL). Se añadieron secuencialmente carbonato de potasio (1 g, 7.3 mmol) y cloruro de 4-metoxibencilo (570 mg, 3.64 mmol). La solución resultante se agitó durante 18 horas a 60 °C, se diluyó con acetato de etilo (60 mL) y se filtró a presión reducida. El filtrado se lavó

con agua (30 mL x 3) y solución salina (30 mL). La capa orgánica se deshidrató con sulfato de sodio anhidro. El resultante se aplicó a cromatografía en columna (SiO_2 , n-hex: EA = 3: 1 ~ 1: 1 para producir el compuesto XXVII (220 mg (59%)).

5 ^1H RMN (600MHz, cloroformo- d_1) δ 8.22(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.39~7.23(m, 6H), 6.88~6.84(m, 6H), 5.31(s, 2H), 5.15(s, 2H), 5.12(s, 2H), 3.79(s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.77(s, 3H)

9-4) Preparación del compuesto XXVIII:

10 Se disolvió el compuesto XXVII (220 mg, 427 μmol) en tetrahidrofurano (11 mL) y se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 2 N (4.4 mL). La solución resultante se agitó durante 1 hora y media con reflujo, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida para eliminar el solvente orgánico y se acidificó con una solución de HCl 1N. El sólido resultante se filtró a presión reducida para producir el compuesto XXVIII (160 mg (95%)).

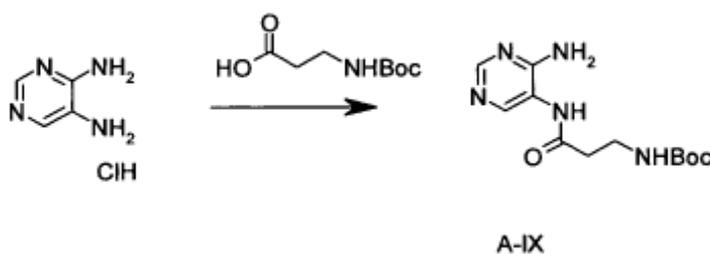
^1H RMN (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.31(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.35(m, 4H), 6.93(m, 4H), 5.21(s, 2H), 5.18(s, 2H), 3.71(s, 3H), 3.70(s, 3H)

9-5) Preparación del compuesto A-VIII:

15 El compuesto A-VIII (110 mg (55%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 2-5 usando el compuesto VI (86 mg, 455 μmol) y el compuesto XXVIII (150 mg, 380 μmol).

^1H RMN (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.79(t, J = 5.4Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.39(m, 4H), 6.97(m, 4H), 6.40(br, 2H), 5.22(s, 2H), 5.20(s, 2H), 4.97(t, J = 5.4Hz, 1H), 3.76(s, 3H), 3.75(s, 3H), 3.51(q, J = 6.6Hz, 2H), 3.21(q, J = 6Hz, 2H)

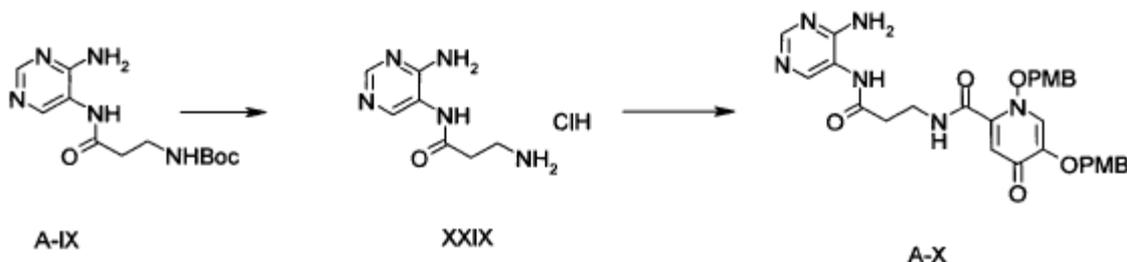
20 <Ejemplos de preparación 0> Compuesto A-IX



25 Se disolvieron clorhidrato de 4,5-diaminopirimidina (100 mg, 0.91 mmol) y 4-dimetilaminopirimidina (22 mg, 0.18 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) y se añadió ácido 3-(tert-butoxicarbonil) propanoico. A continuación, se añadió lentamente Diisopropil carbodiimida (138 mg, 1.1 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se aplicó a cromatografía en columna (MC:MeOH=40:1~10:1) para producir el compuesto A-IX (133 mg (52%)).

^1H RMN (600MHz, cloroformo- d_1) δ =8.44(s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.17(br, 1H), 5.67(br, 1H), 5.16(br, 1H), 3.56(q, J = 9.0Hz, 2H), 2.69(t, J = 9.0Hz, 2H), 1.45(s, 9H)

<Ejemplo de preparación 11> Compuesto A-X



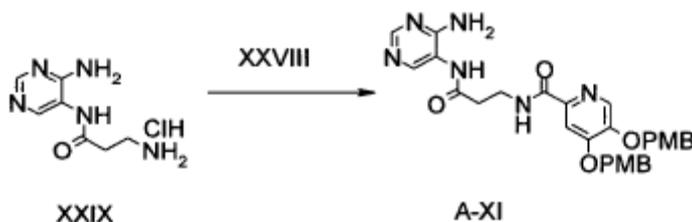
30 11-1) Preparación del compuesto XXIX:
El compuesto XXIX (112 mg (100%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 6-1 usando el compuesto A-IX (146 mg, 0.52 mmol).

11-2) Preparación del compuesto A-X:

El compuesto A-X (102 mg (61%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 2-5 usando el compuesto XXIX (63 mg, 0.29 mmol) y el compuesto V (189 mg, 0.29 mmol).

5 ^1H RMN (600MHz, CDCl_3) δ 8.29(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.27(br, 2H), 7.09(br, 2H), 6.97(s, 1H), 6.87(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.77(d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 6.38(s, 1H), 5.20(s, 2H), 4.51(s, 2H), 3.77(s, 3H), 3.76(s, 3H), 3.53(br, 2H), 2.47(br, 2H)

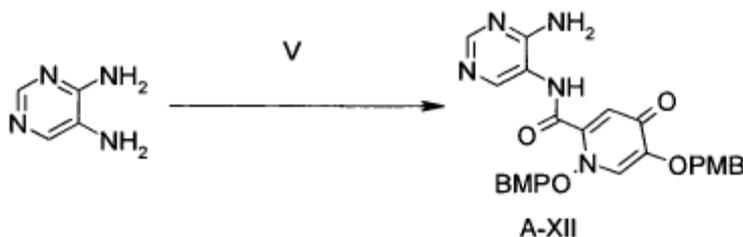
<Ejemplo de preparación 12> Compuesto A-XI



El compuesto A-XI (147 mg (86%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 2-5 usando el compuesto XXIX (66.3 mg, 0.30 mmol) y el compuesto XXVIII (120 mg, 0.30 mmol).

10 ^1H RMN (600MHz, CDCl_3) δ 8.36(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.37(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.31(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.91(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.87(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 5.16(s, 2H), 5.13(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.75(t, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 2.72(t, $J=6\text{Hz}$, 2H)

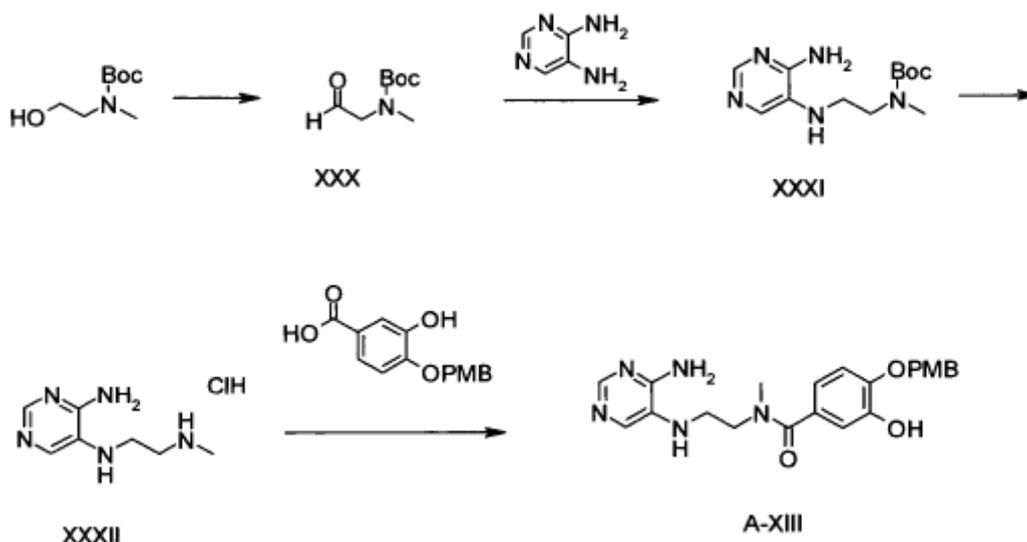
<Ejemplo de preparación 13> Compuesto A-XII



15 El compuesto A-XII (146 mg (16%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 2-5 usando 4,5- diaminopirimidina (200 mg, 1.81 mmol) y el compuesto V (1.18g, 1.81 mmol).

^1H RMN (600MHz, DMSO-d_6) δ 8.28(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.38(m, 4H), 6.98(m, 4H), 5.28(s, 2H), 4.95(s, 2H), 3.76(s, 3H), 3.75(s, 3H)

<Ejemplo de preparación 14> Compuesto A-XIII



14-1) Preparación del compuesto XXX:

El compuesto XXX (12g (71%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 3-2 usando tert-butil 2-hidroxietil(metil)carbamato (17 g, 97 mmol).

5 ^1H RMN (600MHz, cloroformo- d_1) δ =9.61(s, 1H), 3.92(s, 2H), 2.92(s, 3H), 1.46(s, 9H)

14-2) Preparación del compuesto XXXI:

El compuesto XXXI (180mg (38%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 8-2 usando 4,5- diaminopirimidina (200 mg, 1.82 mmol) y el compuesto XXX (536 mg, 3.09 mmol).

^1H RMN (600MHz, cloroformo- d_1) δ 8.09(s, 1H), 7.53(s, 1H), 6.74(br, 2H), 3.48~3.32(m,4H), 2.97(s, 3H), 1.46(s, 9H)

10 14-3) Preparación del compuesto XXXII:

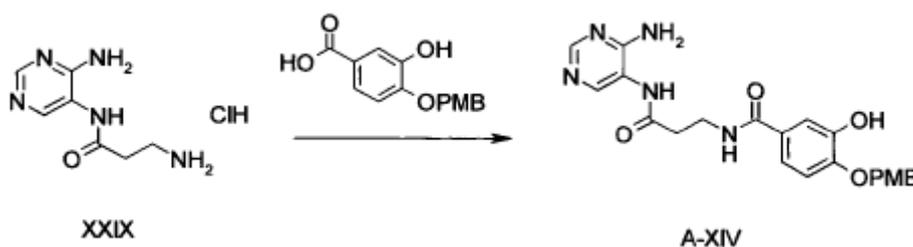
El compuesto XXXII se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 6-1 usando el compuesto XXXI (180 mg, 0.67 mmol) y se usa para la siguiente etapa sin realizar la purificación.

14-4) Preparación del compuesto A-XIII:

15 El compuesto A-XIII (30 mg (22%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 2-5 usando el compuesto XXXII (70 mg, 0.34 mmol) y ácido 3-hidroxi-4-(4-metoxibenciloxi)benzoico (103 mg, 0.38 mmol).

^1H RMN (600MHz, cloroformo- d_1) δ 8.11(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.37(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.03(br, 1H), 6.93(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.81(br, 1H), 5.21(m, 3H), 3.80(s, 3H), 3.42(br, 5H), 3.07(br, 2H)

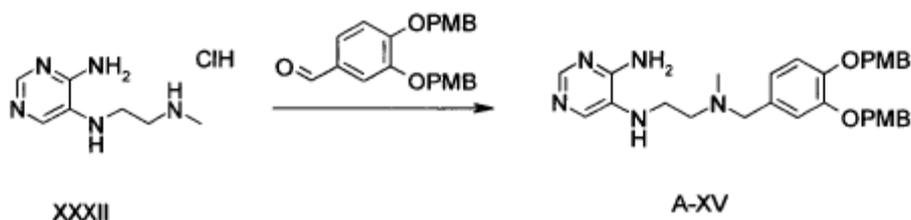
<Ejemplo de preparación 15> Compuesto A-XIV



20 El compuesto A-XIV (35 mg (49%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 2-5 usando el compuesto XXIX (35 mg, 0.16 mmol) y ácido 3-hidroxi-4-(4-metoxibenciloxi)benzoico (49 mg, 0.18 mmol).

¹H RMN (600MHz, DMSO-d₆+ D2O) δ 8.22(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.41(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.29(d, J = 1.8Hz, 1H), 7.26(dd, J = 1.8Hz, 9.4Hz, 1H), 7.04(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.95(d, J = 8.4Hz, 2H), 5.09(s, 2H), 3.76(s, 3H), 3.54(t, J = 7.2Hz, 2H), 2.61(t, J = 7.2Hz, 2H)

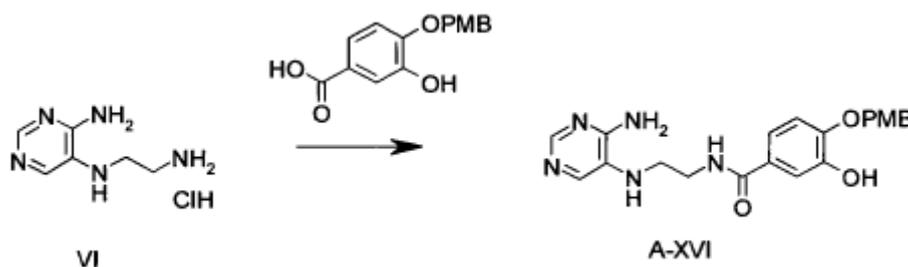
<Ejemplo de preparación 16> Compuesto A-XV



5 El compuesto A-XV (221 mg (43%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 8-2 usando el compuesto XXXII (200 mg, 0.98 mmol) y 3,4-bis(4-metoxibenciloxi)benzaldehído (408 mg, 1.08 mmol).

10 ¹H RMN (600MHz, DMSO-d₆) δ 7.94(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.31(m, 4H), 7.08(br, 1H), 6.99(br d, 1H), 6.90(m, 5H), 5.94(br, 2H), 4.97(s, 2H), 4.94(s, 2H), 3.71(s, 3H), 3.70(s, 3H), 3.30(br, 5H), 2.85(br, 2H), 2.41(m, 2H), 3.02(d, J = 4.2Hz, 3H)

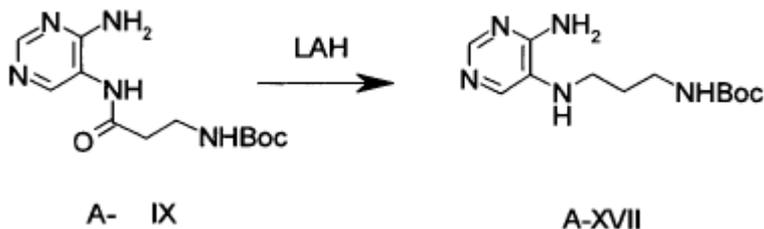
<Ejemplo de preparación 17> Compuesto A-XVI



El compuesto A-XVI (40 mg (20%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 2-5 usando el compuesto VI (95 mg, 500 μmol) y ácido 3-hidroxi-4-(4-metoxibenciloxi)benzoico (165 mg, 600 μmol).

15 ¹H RMN (600MHz, DMSO-d₆) δ 9.17(s 1H) 8.30 (t, J=6Hz, 1H), 7.8 (s,1H) 7.52(s, 1H), 7.36(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.28(d, J = 1.8Hz, 1H), 7.24(dd, J = 8.4Hz, 2.4H, 1H), 7.00(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.91(d, J = 9Hz, 2H), 6.34(br, 2H) 5.04(s, 2H), 4.93(br, 1H) 3.71(s, 3H), 3.38(q, J=6Hz, 2H), 3.17(q, J = 6Hz, 2H)

<Ejemplo de preparación 18> Compuesto A-XVII

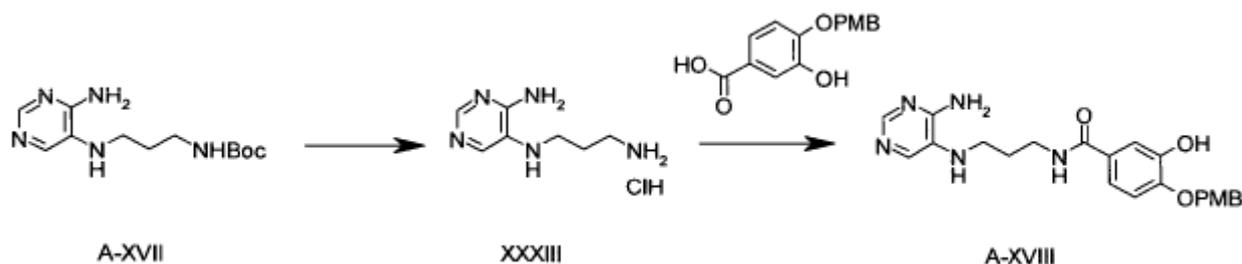


20 Se disolvió el compuesto A-IX (450 mg, 1.6 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (12 mL) y se añadió lentamente hidruro de litio y aluminio (152 mg, 3.2 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. A continuación, se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 15% (200 μL). La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El sólido obtenido de este modo se filtró a presión reducida. El filtrado se concentró a presión reducida. El resultante se aplicó a la cromatografía en columna (SiO₂, MC: MeOH = 30: 1 ~ 10: 1) para producir el compuesto A-XVII 140 mg (33%).

25

¹H RMN (600MHz, cloroformo-d₁ + CD₃OD) δ 8.01(s, 1H), 7.44(s, 1H), 3.23~3.12(m, 4H), 1.85(m, 2H), 1.48(s, 9H),

<Ejemplo de preparación 19> Compuesto A-XVIII



19-1) Preparación del compuesto XXXIII:

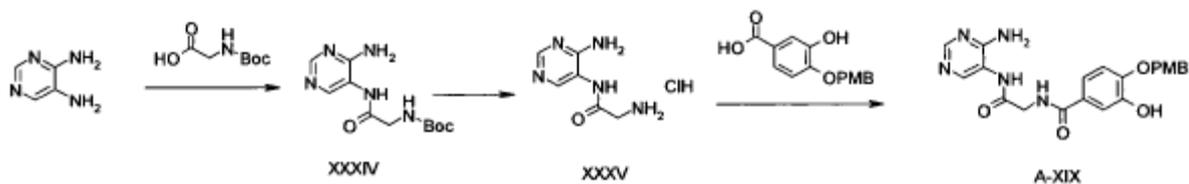
El compuesto XXXIII (110 mg (100%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 6-1 usando el compuesto A-XVII (150 mg, 560 μ mol).

5 19-2) Preparación del compuesto A-XVIII:

El compuesto A-XVIII (35 mg (41%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 2-5 usando el compuesto XXXIII (50 mg, 245 μ mol) y ácido 3-hidroxi-4-(4-metoxibenciloxi)benzoico (92 mg, 335 μ mol).

10 ^1H RMN (600MHz, DMSO- d_6) δ 9.15(s, 1H), 8.24(t, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 7.78(s, 1H), 7.38(s, 1H), 7.37(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.26(d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.22(dd, $J = 8.4\text{Hz}$, 2.4Hz, 1H), 6.99(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.90(d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.37(br, 2H), 5.03(s, 2H), 4.73(t, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 3.71(s, 3H), 3.30(m, 2H), 3.04(q, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 1.80(m, 2H)

<Ejemplo de preparación 20> Compuesto A-XIX



20-1) Preparación del compuesto XXXIV:

15 El compuesto XXXIV (854 mg (70%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 2-5 usando 4,5-diaminopirimidina (500 mg, 4.54 mmol) y ácido 2-(tert-butoxicarbonilamino)acético (876 mg, 4.99 mmol).

^1H RMN (600MHz, cloroformo- d_1) δ 8.46(s, 1H), 8.25(br, 1H), 8.11(br, 1H), 5.45(br d, 3H), 3.91(s, 2H), 1.48(s, 9H)

20-2) Preparación del compuesto XXXV:

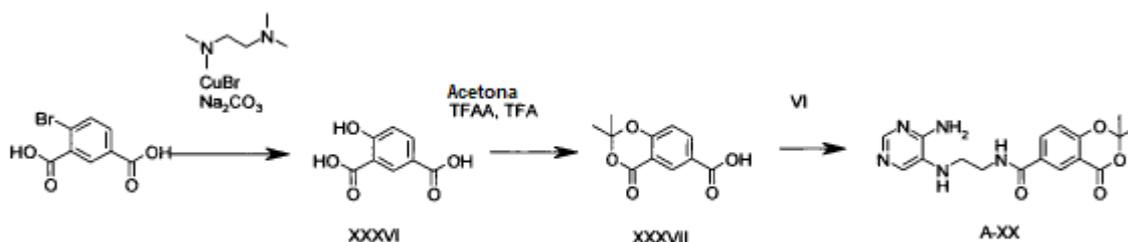
El compuesto XXXV (650mg (100%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 6-1 usando el compuesto XXXIV (854 mg, 3.19 mmol).

20 20-3) Preparación del compuesto A-XIX:

El compuesto A-XIX (357 mg (68%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 2-5 usando el compuesto XXXV (250 mg, 1.23 mmol) y ácido 3-hidroxi-4-(4-metoxibenciloxi)benzoico (337 mg, 1.23 mmol).

^1H RMN (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.24(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.41(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.35~7.31(m, 2H), 7.07(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.95(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 6.79(br, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.02(d, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H)

25 <Ejemplo de preparación 21> Compuesto A-XX



21-1) Preparación del compuesto XXXVI:

Se disolvió ácido 4-bromoasoftálico (1 g, 4.1 mmol) en agua destilada (4 mL) y se añadió bicarbonato de sodio (1.2 g, 11 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 hora y media a 85 °C. Se disolvieron N¹, N¹, N², N²-tetrametiletano-1,2-diamina (31 mg, 270 μmol) y bromuro de cobre (18 mg, 126 μmol) en agua destilada (0.5 mL). La solución resultante se agitó durante 1 hora. Las dos soluciones resultantes se mezclaron y agitaron durante 18 horas a 85 °C, se enfriaron a temperatura ambiente y se acidificaron con solución acuosa de HCl 1N. El sólido resultante se filtró a presión reducida, se lavó con agua y se secó a presión reducida para producir el compuesto (720 mg (97%).

¹H RMN (600MHz, DMSO-d₆) δ 8.34(t, J = 3.6Hz, 1H), 8.04(dt, J = 1.2Hz, 13.2Hz, 1H), 7.05(dd, J = 3.6Hz, 12.6Hz, 1H)

21-2) Preparación del compuesto XXXVII:

Se disolvió el compuesto XXXVI (720 mg, 3.95 mmol) en ácido trifluoroacético (4.32 mL). Se añadieron secuencialmente acetona (2 mL) y anhídrido trifluoroacético (TFAA) (1.45 mL). La solución resultante se agitó durante 8 horas a 100 °C, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El resultante se disolvió en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con una solución acuosa de HCl 1 N (50 mL). La capa orgánica se deshidrató con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido de este modo se filtró a presión reducida para producir el compuesto XXXVII (500 mg (57%).

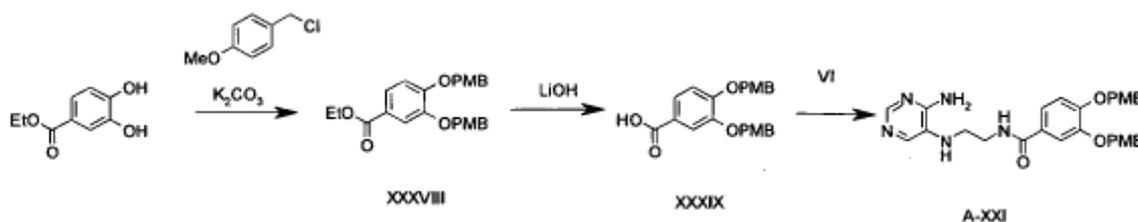
¹H RMN (600MHz, cloroformo-d₁) δ 8.76(d, J = 2.4Hz, 1H), 8.30(dd, J = 9.0Hz, 1.8Hz, 1H), 7.08(d, J = 8.4Hz, 1H), 1.78(s, 6H)

21-3) Preparación del compuesto A-XX:

El compuesto A-XX (90mg (72%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 2-5 usando el compuesto VI (80 mg, 416 μmol) y el compuesto XXXVII (78 mg, 350 μmol).

¹H RMN (600MHz, CD₃OD) δ 8.42(d, J = 3.6Hz, 1H), 8.13(m, 1H), 7.94(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.14(d, 12.6Hz, 1H) 3.66(t, 9.6Hz, 2H) 3.40(t, 9.6Hz, 2H), 1.74(s, 6H),

<Ejemplo de preparación 22> Compuesto A-XXI



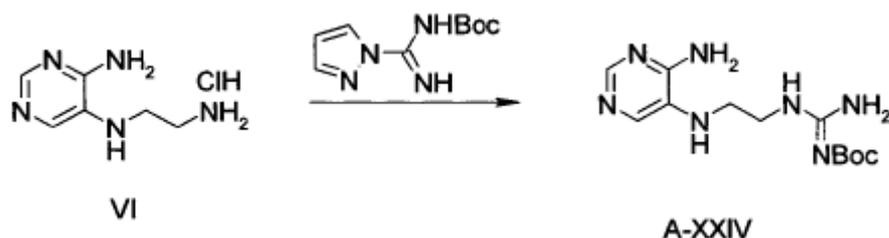
22-1) Preparación del compuesto XXXVIII:

Se disolvió 3,4-dihidroxi benzoato de etilo (5 g, 28 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 mL) y se añadió carbonato de potasio (15 g, 110 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 días a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (400 mL) y se filtró a presión reducida. El filtrado se lavó con agua (300 mL x 3) y solución salina (300 mL). La capa orgánica se concentró a presión reducida. Se añadió hexano al resultante. El sólido obtenido de este modo se filtró a presión reducida para producir el compuesto (11 g (97%).

Se disolvió el compuesto XL (506 mg, 2.68 mmol) en metanol (5 mL) y se añadió carbón de paladio al 10% (285 mg, 0.27 mmol). La solución resultante se aplicó a la purga de gas hidrógeno, se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se filtró con celite y se concentró a presión reducida para producir el compuesto A-XXIII (411 mg (98%).

^1H RMN (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.87(br, 1H), 8.37(s, 1H), 7.47(s, 1H), 5.94(br, 2H), 3.02(d, $J = 4.2\text{Hz}$, 3H)

5 <Ejemplo de preparación 25> Compuesto A-XXIV



10 Se disolvió el compuesto VI (50 mg, 0, 32 mmol) en metanol (1 mL). Se añadieron trietilamina (40 mg, 0.40 mmol) e imino (1H-pirazol-1-il) metilcarbamato de tert-butilo (69 mg, 0.32 mmol). La solución resultante se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se aplicó a cromatografía en columna (MC : MeOH = 10 : 1 ~ 7 : 1) para producir el compuesto A-XXIV (24 mg (25%).

^1H RMN (600MHz, CD_3OD) δ 8.02(br, 1H), 7.60(br, 1H), 3.64(t, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 3.44(br, 2H), 1.55sm, 9H)

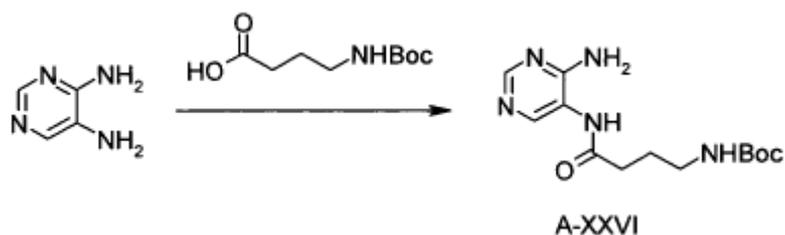
<Ejemplo de preparación 26> Compuesto A-XXV



15 El compuesto A-XXV (189mg (50%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 8-2 usando el compuesto XLI (192 mg, 0.68 mmol) y el compuesto XIX (333 mg, 1.16 mmol).

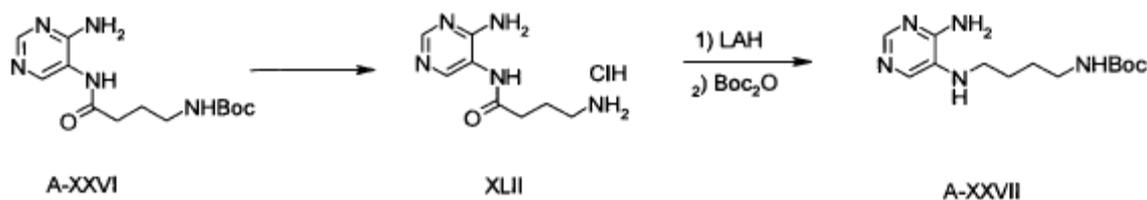
^1H RMN (600MHz, CDCl_3) δ 8.19(s, 1H), 7.49(s, 1H), 6.07(br, 1H), 4.92(br, 1H), 3.64(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.53(br, 2H), 3.20(br, 2H), 3.11(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.72(m, 6H), 1.60(m, 2H), 1.50~1.44(m, 27H)

20 <Ejemplo de preparación 27> Compuesto A-XXVI



El compuesto A-XXVI (228mg (59%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 2-5 usando 4,5-diaminopirimidina (144 mg, 1.31 mmol) y ácido 4-(tert-butoxicarbonilamino)butanoico (266 mg, 1.31 mmol).

25 ^1H RMN (600MHz, CD_3OD) δ 8.30(s, 1H), 8.24(s, 1H), 3.18(t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 2.51(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.89(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.47(s, 9H)

<Ejemplo de preparación 28> Compuesto A-XXVII

28-1) Preparación del compuesto XLII:

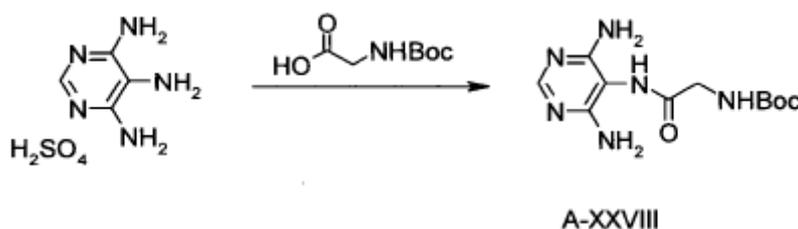
5 El compuesto XLII (180 mg (100%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 6-1 usando el compuesto A-XXVI (232 mg, 0.78 mmol).

28-2) Preparación del compuesto A-XXVII:

10 Se añadió hidruro de litio y aluminio (87 mg, 2.3 mmol) a tetrahidrofurano (5 mL) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de añadir el compuesto XLII (180 mg, 0.78 mmol), la solución resultante se agitó durante 20 minutos con reflujo. Se añadió una solución acuosa al 15% de hidróxido de sodio (0.1 mL). El sólido obtenido de este modo se filtró a presión reducida. El filtrado se concentró a presión reducida y se disolvió en metanol (4 mL). Se añadió ditert-butil dicarbonato (171 mg, 0.78 mmol).

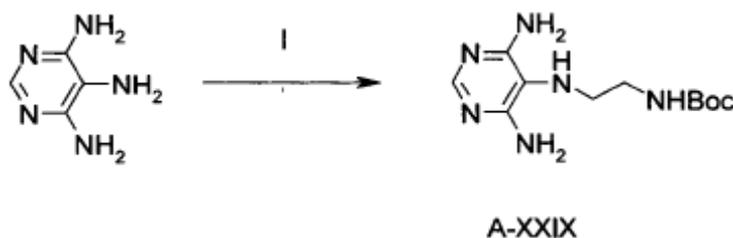
La solución resultante se agitó durante 30 minutos con reflujo, se concentró a presión reducida, y se aplicó a cromatografía en columna (MC : MeOH = 45 : 1 ~ 15 : 1) para producir el compuesto A-XXVII (25.6 mg (11%)).

15 ¹H RMN (600MHz, CDCl₃) δ 8.14(s, 1H), 7.62(s, 1H), 3.28(br, 2H), 3.15(br, 2H), 1.71(m, 2H), 1.64(m, 2H), 1.45(s, 9H)

<Ejemplo de preparación 30> Compuesto A-XXVIII

20 El compuesto A-XXVIII (135 mg (55%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 2-5 usando sulfato de 4,5,6-triaminopirimidina (200 mg, 0.86 mmol) y ácido 2-(tert-butoxicarbonilamino)acético (166 mg, 0.95 mmol).

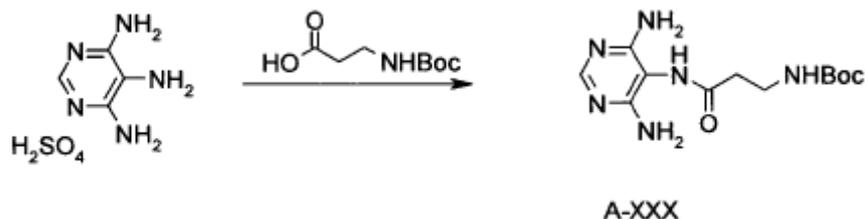
¹H RMN (600MHz, CD₃OD) δ 7.83(s, 1H), 3.82(s, 2H), 1.46(s, 9H)

<Ejemplo de preparación 31> Compuesto A-XXIX

25 El compuesto A-XXIX (257 mg (62%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 8-2 usando 4,5,6-triaminopirimidina (193 mg, 1.54 mmol) y el compuesto I (370 mg, 2.31 mmol).

¹H RMN (600MHz, CD₃OD) δ 7.89(s, 1H), 3.19(t, J=6Hz, 2H), 2.90(t, J=6Hz, 2H), 1.42 (s, 9H)

<Ejemplo de preparación 32> Compuesto A-XXX

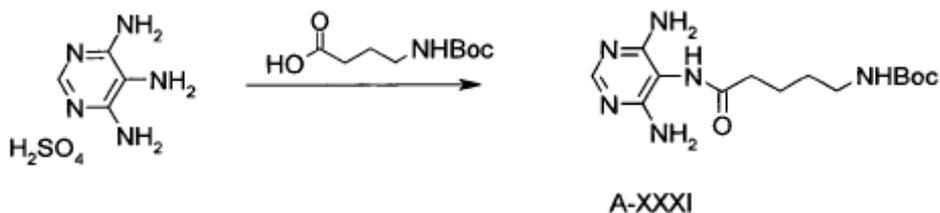


5

El compuesto A-XXX (112 mg (44%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 2-5 usando sulfato de 4,5,6-triaminopirimidina (200 mg, 0.86 mmol) y ácido 2-(tert-butoxicarbonilamino)acético (179 mg, 0.95 mmol).

^1H RMN (600MHz, CD_3OD) δ 7.81(s, 1H), 3.42(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.60(t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 1.43(s, 9H)

<Ejemplo de preparación 33> Compuesto A-XXXI

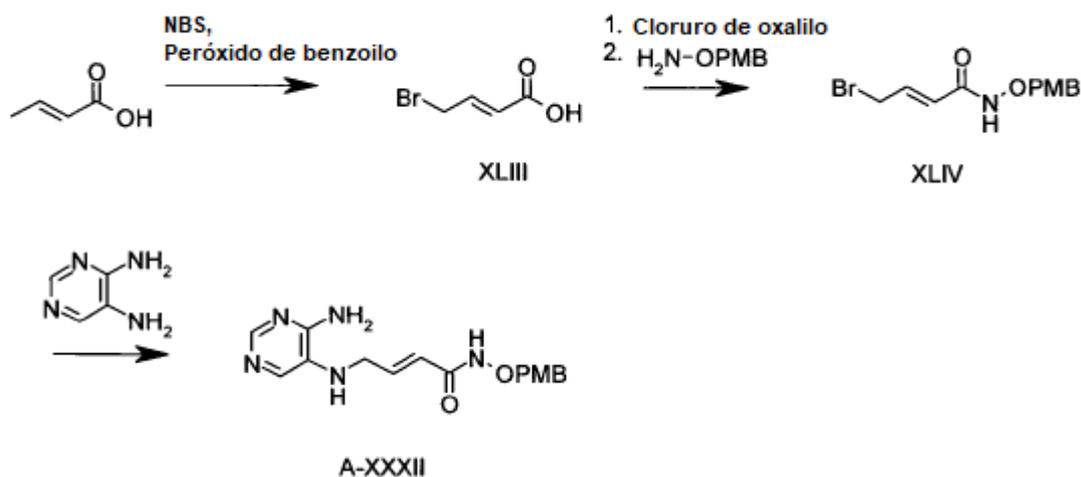


10

Se obtuvo el compuesto A-XXXI (420 mg (60%)) en forma de un sólido de color blanco mediante un método similar al ejemplo de preparación 2-5 usando sulfato de 4,5,6-triaminopirimidina (500 mg, 2.24 mmol) y ácido 3-(tert-butoxicarbonilamino)butanoico (500 mg, 2.46 mmol).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.47(s, 1H), 7.72(s, 1H), 6.85(t, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 5.87(bris, 4H), 2.94(m, 2H), 2.30(t, $J = 10.8\text{Hz}$, 2H), 1.64(m, 2H), 1.39(s, 9H)

<Ejemplo de preparación 34> Compuesto A-XXXII



15

34-1) Preparación del compuesto XLIII:

Se disolvió ácido crotonico (4 g, 47 mmol) en CCl_4 (30 mL). Se añadieron NBS (9 g, 51 mmol) y peróxido de benzoilo (75 mg, 0.3 mmol) con reflujo durante 3 horas. (esto es, u hora: 4 g, 25 mg, después de 1 hora: 3 g, 25 mg, después de 2 horas: 2 g, 25 mg). La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con cloruro de metileno

(20 mL). y se lavó con solución acuosa de HCl 0.2 N. La capa orgánica se deshidrató con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para producir el compuesto XLIII (2.2 g (27%).

^1H RMN (600MHz, cloroformo- d_1) δ =7.10 (q, J =7.2Hz, 1H), 6.01(dt, J =15Hz, 1.2Hz 1H), 4.00(dd, J =7.2Hz, 0.6Hz, 2H)

5 34-2) Preparación del compuesto XLIV:

Se disolvió el compuesto XLIII (1 g, 6.06 mmol) en cloruro de metileno anhidro (20 mL). A temperatura ambiente, se añadió cloruro de oxalilo (1.03 mL, 12 mmol) y se añadieron 3 gotas de N,N-dimetilformamida. La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se destiló a presión reducida para eliminar el solvente. El resultante se disolvió en tetrahidrofurano (12 mL) y se enfrió a 0 °C usando agua helada. Se añadió lentamente 0-(4-metoxibencil) hidroxilamina (928 mg, 6 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (20 mL). Luego se añadió diisopropiletilamina (4.1 mL, 21 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a 0 °C y durante 20 minutos a temperatura ambiente. El resultante se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo 30 mL, y se lavó con agua 30 mL y solución salina 30 mL. La capa orgánica se deshidrató con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El resultante se aplicó a cromatografía en columna (n-Hex: EA = 3: 1) para producir el compuesto XLIV (515 mg (28%).

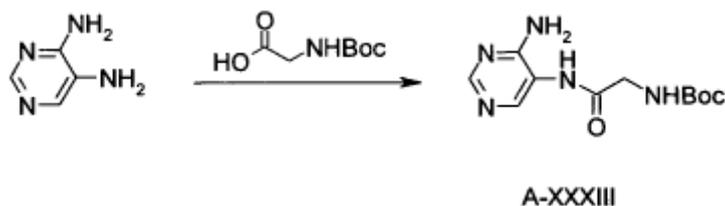
^1H RMN (600MHz, cloroformo- d_1) δ 7.30 (d J =7.8Hz 2H) 7.00 (q, J =7.2Hz, 1H), 6.96 (d, J =7.2Hz 2H) 4.86(br, 2H), 4.00(d, J =11.42Hz, 2H), 3.79(s, 2H)

34-3) Preparación del compuesto A-XXXII:

Se disolvieron el compuesto XLIV (150 mg, 0.5 mmol) y 4,5-diaminopirimidina en N,N-dimetilformamida (1 mL). La solución resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y se lavó con agua (10 mL). La capa orgánica se deshidrató con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El resultante se aplicó a cromatografía en columna para producir el compuesto A-XXXII (5 mg (3%).

^1H RMN (600MHz, cloroformo- d_1 + CD_3OD) δ 7.98(s, 1H) 7.30 (m 3H) 6.84 (m, 3H), 5.87(br, 1H) 4.86(br, 2H), 3.83~3.75 (m, 5H)

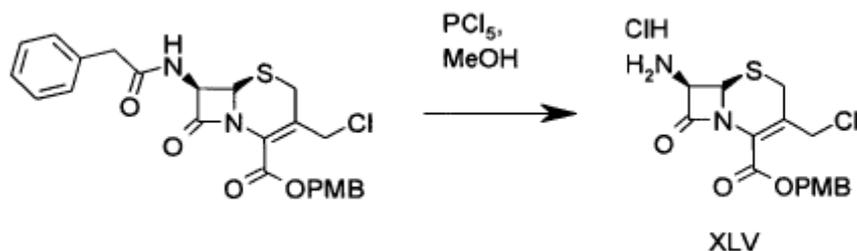
25 <Ejemplo de preparación 35> Compuesto A-XXXIII



El compuesto A-XXXIII (854 mg (71%)) se obtuvo mediante un método similar al ejemplo de preparación 2-5 usando 4,5-diaminopirimidina (500 mg, 4.54 mmol) y ácido 2-(tert-butoxicarbonilamino)acético (876 mg, 4.99 mmol).

30 ^1H RMN (600MHz, cloroformo- d_1) δ 8.46 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.11(s, 1H) 5.49(br, 2H), 5.41(s, 1H), 3.91(s, 2H), 1.47(s, 9H)

<Ejemplo de preparación 36> Compuesto XLV

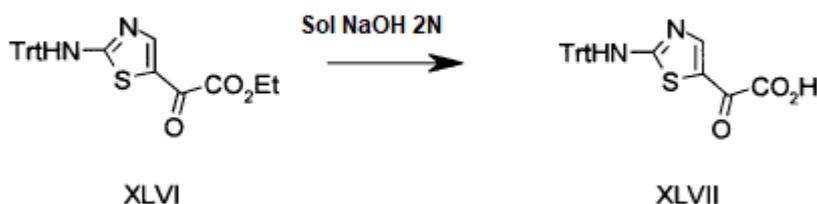


GCLE ((6S, 7R)-4-metoxibencil 3-(clorometil)-8-oxo-7-(2-fenilacetamido)-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxilato) (49 g, 0.1 mol) se disolvió en cloruro de metileno (700 mL). Se añadió una solución de piridina (15.8 g,

- 0.2 mol) y pentacloruro de fósforo (33.3 g, 0.16 mol) disuelto en cloruro de metileno (350 mL) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C y se enfrió a -40 °C. Después de añadir metanol (80 mL), la solución resultante se agitó durante 10 minutos a -40 °C y durante 2 horas a 0 °C, se diluyó con cloruro de metileno (400 mL) y se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% (800 mL x 2) y solución acuosa de HCl 1N (1 L). La capa orgánica se deshidrató con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida hasta aproximadamente 200 mL. Se añadió éter (3 l) y el sólido obtenido de este modo se filtró a presión reducida para producir el compuesto XLV (30 g (74%)).

^1H RMN (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.8(br, 2H), 7.33(d, J = 12.6Hz, 2H), 6.91(d, J = 12.6Hz, 2H), 5.23(m, 4H), 4.55(dd, J = 17.4Hz, 57Hz, 2H), 3.78(dd, J = 26.4Hz, 70.8Hz, 2H), 3.71(s, 3H)

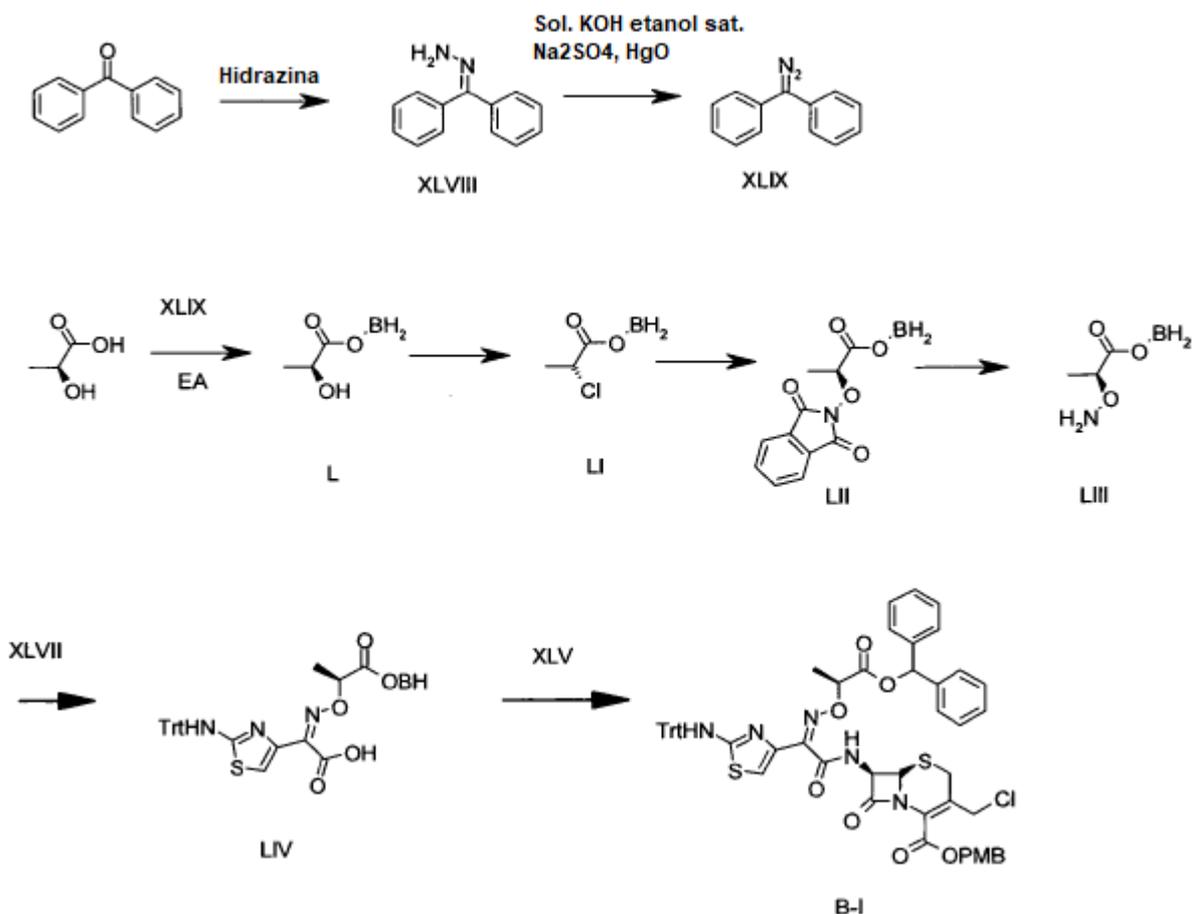
10 <Ejemplo de preparación 37> Compuesto XLVII



- Se disolvió 2-oxo-2-(2-(tritylamino) tiazol-4-il)acetato de etilo (100 g, 230 mmol) en metanol (95 mL). Se añadió una solución de hidróxido de sodio (9.4 g, 235 mmol) disuelto en metanol (235 mL). La solución resultante se agitó durante 10 minutos con reflujo. El sólido obtenido de este modo se filtró a presión reducida, se lavó con metanol, se disolvió en agua (200 mL) y se acidificó con solución acuosa de HCl 2N. El sólido resultante se filtró a presión reducida para producir el compuesto XLVII (84 g (84%)).

^1H RMN (600MHz, DMSO- d_6) δ 9.03(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.34~7.21(m, 15)

<Ejemplo de preparación 38> Compuesto B-1



38-1) Preparación del compuesto XLVIII:

Se disolvió benzofenona (25 g, 137 mmol) en etanol (250 mL) y se añadió hidrazina monohidratada (13.7 g, 274 mmol). La solución resultante se agitó durante un día con reflujo. Luego, se añadió hidrazina monohidrato adicional (13 g) y la solución resultante se agitó durante un día con reflujo. Después de que el material de partida, la benzofenona, desapareció, la solución resultante se concentró a presión reducida para eliminar el etanol, se diluyó con acetato de etilo (500 mL), y se lavó con agua (300 mL x 2) y solución salina (200 mL). La capa orgánica se deshidrató con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido de este modo se filtró a presión reducida para producir el compuesto XLVIII (20 g (75%)). El filtrado se recrystalizó con acetato de etilo y hexano para producir el compuesto XLVIII (4 g (15%)).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO d_6) δ 7.55~7.17(m, 10H), 6.20(s, 2H)

38-2) Preparación del compuesto XLIX:

Se disolvió el compuesto XLVIII (20 g, 102 mmol) en éter (320 mL). Se añadieron secuencialmente sulfato de sodio (Na_2SO_4 , 22 g, 153 mmol), solución saturada de hidróxido de potasio y etanol (8 mL, 40 g/100 mL de EtOH) y óxido de mercurio (HgO , 55 g, 255 mmol). La solución resultante se agitó a alta velocidad durante 1 hora. El sólido formado de este modo se filtró a presión reducida con celite y el filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto XLIX (19 g (100%)), que se usó para la siguiente etapa sin realizar la purificación.

$^1\text{H RMN}$ (400MHz, cloroformo- d_1) δ 7.39~7.15(m, 10H),

38-3) Preparación del compuesto L:

Se disolvió (+) ácido láctico (85%, 9.6 g, 90 mmol) en acetato de etilo (400 mL) y se añadió una solución del compuesto XLIX (19 g, 100 mmol) disuelto en acetato de etilo (200 mL) a 0 °C, durante 20 minutos. La solución resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La resultante se concentró a presión reducida y se aplicó a cromatografía en columna (SiO_2 , EA: n-hex = 1: 6) para producir el compuesto L (17 g (76%)).

$$[\alpha]_D = - 9.41 \quad (C = 5.00, \text{CHCl}_3)$$

¹H RMN (600MHz, cloroformo-d₁) δ = 7.35~7.24(m, 10H), 6.92(s, 1H), 4.39(m, 1H), 2.76(d, J = 5.4Hz, 1H), 1.47(d, J = 7.2Hz, 3H)

38-4) Preparación del compuesto LI:

- 5 Se disolvió el compuesto L (10 g, 39 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 mL). La solución resultante se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente cloruro de sulfurilo (5.79 g, 42.9 mmol) durante 15 minutos. La solución resultante se agitó durante 20 minutos a 0 °C y durante 1 hora y media a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (200 mL). Se añadió una solución fría de bicarbonato de sodio (100 mL) para finalizar la reacción. La solución resultante se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (100 mL) y solución salina (100 mL). La capa orgánica se deshidrató con sulfato de sodio anhidro y el filtrado se concentró a presión reducida. El resultante se aplicó a cromatografía en columna (SiO₂, EA: n-hex = 1: 9) para producir el compuesto LI (5.3 g (49%)).
- 10

¹H RMN (600MHz, cloroformo-d₁) δ = 7.36~7.26(m, 10H), 6.90(s, 1H), 4.51(q, J = 6.6Hz, 1H), 1.72(d, J = 6.6Hz, 3H)

38-5) Preparación del compuesto LII:

- 15 Se disolvió el compuesto LI (4 g, 14.6 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL). Se añadieron N-hidroxiftalamida (2.45 g, 15 mmol) y carbonato de potasio (2.07 g, 15 mmol). La solución resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (400 mL), se lavó con agua (200 mL) y solución salina (200 mL x 2), y se recristalizó con hexano para producir el compuesto LII (6 g (99%)).

$$[\alpha]_D = - 63.26 \quad (C = 5.00, \text{CHCl}_3)$$

- 20 ¹H RMN (600MHz, cloroformo-d₁) δ = 7.76(m, 4H), 7.32~7.19(m, 10H), 6.91(s, 1H), 5.05(q, J = 6.6Hz, 1H), 1.65(d, J = 7.2Hz, 3H)

38-6) Preparación del compuesto LIII:

- 25 Se disolvió el compuesto LII (2.5 g, 6.23 mmol) en cloruro de metileno (10 mL). Se añadió metilhidrazina (287 mg, 6.23 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C para crear un sólido. El sólido se filtró a presión reducida y el filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto LIII, que se usó para la siguiente etapa sin realizar la purificación.

38-7) Preparación del compuesto LIV:

- 30 El compuesto LIII se disolvió en cloruro de metileno (5 mL) y metanol (20 mL). El compuesto XLVII (2.6 g, 6.2 mmol) se añadió a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 30 minutos a 0 °C y 3 horas a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida para eliminar el solvente, se diluyó con acetato de etilo (150 mL) y se lavó con solución acuosa de HCl 0.1 N (100 mL) y solución salina (100 mL). La capa orgánica se deshidrató con carbonato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida para eliminar el solvente, y se cristalizó con acetato de etilo y hexano para producir el compuesto LIV (2.5g (60%)).

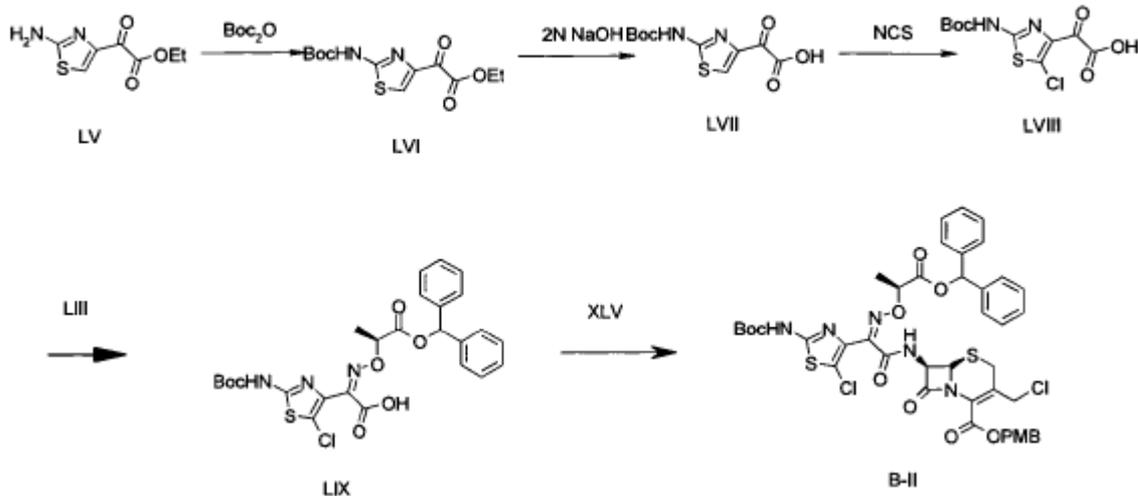
¹H RMN (600MHz, DMSO-d₆) δ 8.87(s, 1H), 7.44(m, 25H), 6.82(s, 2H), 4.89(q, J = 7.2Hz, 1H), 1.41(d, J = 6.6Hz, 3H)

38-8) Preparación del compuesto B-1

- 35 Se disolvieron el compuesto LIV (2.07 g, 4.03 mmol) y el compuesto XLV (1.8 g, 4.44 mmol) en cloruro de metileno (45 mL). A 0 °C, se añadieron piridina (1.47 mL, 18 mmol) y cloruro de fosforilo (POCl₃, 376 μL, 4.03 mmol). La solución resultante se agitó durante 20 minutos a 0 °C, se diluyó con acetato de etilo (150 mL), se lavó con agua (50 mL) y solución salina (30 mL x 2). La capa orgánica se deshidrató con sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y se aplicó a cromatografía en columna (SiO₂, n-hex : EA = 6 : 1~2 : 1) para producir el compuesto B-1 (1.9 g (47%)).
- 40

¹H RMN (600MHz, cloroformo-d₁) δ=8.10(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.34~7.22(m, 27H), 6.98(s, 1H), 6.91(s, 1H), 6.89(d, J = 7.8Hz, 2H), 6.73(s, 1H), 5.91(dd, J = 4.8Hz, 8.4Hz, 1H), 5.26(m, 4H), 4.94(d, J = 5.4Hz, 1H), 4.58(dd, J = 11.4Hz, 94.8Hz, 2H), 3.79(s, 3H), 3.546(dd, 18Hz, 105.6Hz, 2H), 1.61(d, J = 6.6Hz, 3H)

<Ejemplo de preparación 39> Compuesto B-II



39-1) Preparación del compuesto LVI:

5 Se disolvió el compuesto LV (30 g, 149 mmol) en tetrahidrofurano (500 mL). Se añadieron secuencialmente dicarbonato de di-tert-butilo (33 g, 152 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (388 mg, 3.17 mmol). La solución resultante se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se aplicó a cromatografía en columna (EA : Hex = 1 : 7 ~ 1 : 5) para producir el compuesto LVI (17.7 g (39%)).

^1H RMN (600MHz, cloroformo- d_1) δ = 8.58(br, 1H), 8.27(s, 1H), 4.44(q, J =7.8Hz, 2H), 1.54(s, 9H), 1.42(t, J =6.6Hz, 3H)

39-2) Preparación del compuesto LVII:

10 Se disolvió el compuesto LVI (17.7 g, 58.9 mmol) en metanol (118 mL) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente. Se añadió lentamente hidróxido de sodio (4.24 g, 106 mmol) disuelto en agua destilada (40 mL). La solución resultante se agitó durante 1 hora, se concentró a presión reducida, se disolvió en agua (200 mL) y se solidificó con HCl 1N (pH 1 ~ 2). El sólido obtenido de este modo se filtró a presión reducida y se lavó con agua (200 mL) para producir el compuesto VII (16 g (100%)).

15 ^1H RMN (600MHz, DMSO- d_6) δ 11.92(s, 1H), 8.35(s, 1H), 1.47(s, 9H)

39-3) Preparación del compuesto LVIII:

20 Se disolvió el compuesto LVII (16 g, 58.7 mmol) en 1,4-dioxano (118 mL) y se añadió N-clorosuccinimida (NCS, 8.1 g, 60.7 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y durante 15 horas a 40 °C. La solución resultante se filtró a presión reducida y el filtrado se concentró a presión reducida. El resultante se filtró a presión reducida con éter/n-hexano = 2/1 (150 mL) para eliminar el sólido formado de este modo y el filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto LVIII (12.3 g (68%)).

^1H RMN (600MHz, DMSO- d_6) δ 12.19(s, 1H), 1.43(s, 9H)

39-4) Preparación del compuesto LIX:

25 El compuesto LIX (14.2 g (63%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 38-7 usando el compuesto LVIII (12.3 g, 40.1 mmol) y el compuesto LIII (12.8 g, 47.2 mmol).

^1H RMN (600MHz, cloroformo- d_1) δ = 7.34~7.27(m, 10H), 6.92(s, 1H), 5.09(q, J =6.6Hz, 1H), 1.60(d, J =7.2Hz, 3H), 1.51(s, 9H)

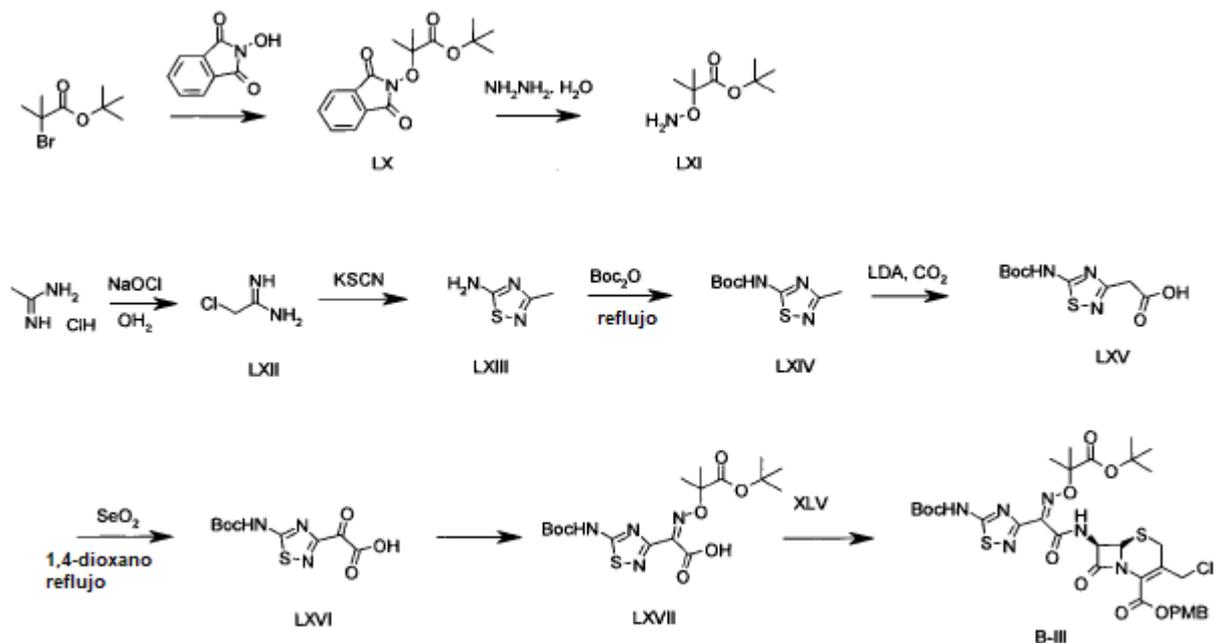
39-5) Preparación del compuesto B-II:

30 El compuesto B-II (2.62 g (54%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 38-8 usando el compuesto LIX (3.0 g, 5.35 mmol) y el compuesto XLV (2.82g, 6.96 mmol).

^1H RMN (600MHz, cloroformo- d_1) δ 7.96(br, 1H), 7.86(d, J =9.6Hz, 1H), 7.35(d, J =9Hz, 2H), 7.29~7.25(m, 10H), 6.92~6.87(m, 3H), 6.03(q, J =4.8Hz, 1H), 5.27(d, J =11.4Hz, 1H), 5.21(d, J =11.4Hz, 1H), 5.10(q, J =7.2Hz, 1H), 4.98(d,

$J=5.4\text{Hz}$, 1H), 4.60(d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 4.44(d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 3.81(s, 3H), 3.59(d, $J=18.6\text{Hz}$, 1H), 3.41(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 1.64(d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.52(s, 9H)

<Ejemplo de preparación 40> Compuesto B-III



5 40-1) Preparación del compuesto LX:

Se agitaron 2-bromo-2-metilpropanoato de tert-butilo (100 g, 0.6 mol), N-hidroxifitalamida (136 g, 0.6 mol) y trietilamina (93 g, 0.9 mol) durante 24 horas a 80 °C. El resultante se diluyó con acetato de etilo (1 L x 2), se lavó con agua (1 L), HCl 1 N (800 mL) e hidróxido de sodio 0.5 N (500 mL), se deshidrató con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido de color blanco obtenido de este modo se lavó con n-hexano (800 mL) y se filtró a presión reducida para producir el compuesto LX (91 g (49%)).

¹H RMN (600MHz, cloroformo-d₁) δ 7.85(q, $J=3\text{Hz}$, 2H), 7.76(q, $J=3\text{Hz}$, 2H), 1.59(s, 6H), 1.52(s, 9H)

40-2) Preparación del compuesto LXI:

Se disolvió el compuesto LX (2.63 g, 8.6 mmol) en cloruro de metileno (11 mL) y metanol (2 mL). Se añadió hidrazina monohidratada (1.7 mL). La solución resultante se agitó durante 1 hora y media a temperatura ambiente. El sólido obtenido de este modo se filtró a presión reducida. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con agua destilada (20 mL x 2) y solución salina (20 mL). La capa orgánica se deshidrató con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para producir el compuesto LXI (1.4 g, (93%)), que se usó para la siguiente etapa sin realizar la purificación.

40-3) Preparación del compuesto LXII:

Se disolvió clorhidrato de acetamida (6 g, 64 mmol) en agua destilada (75 mL) y la solución resultante se enfrió a 0 °C. Se añadió hipercloruro de sodio (sol al 4% de cloro disponible, 95 mL) durante 1.5 horas y la solución resultante se agitó durante 1 hora. Se añadió una cantidad excesiva de cloruro de sodio y el resultante se extrajo con acetato de etilo (150 mL x 2). La capa orgánica se deshidrató con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para producir el compuesto LXII (5.1 g (87%)), que se usó para la siguiente etapa sin realizar la purificación.

40-4) Preparación del compuesto LXIII:

Se disolvió el compuesto LXII (5.1 g, 55 mmol) en metanol (250 mL) y la solución resultante se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió tiocianato de potasio (5.3 g, 55 mmol). La solución resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se filtró a presión reducida para eliminar un sólido. El filtrado se concentró a presión reducida, creando un sólido que se filtró a presión reducida para producir el compuesto LXIII (2 g (32%)). El filtrado se concentró adicionalmente y se aplicó a cromatografía en columna (SiO₂, n-hex: EA = 4: 1) para producir el compuesto LXIII (2 g (32%)).

^1H RMN (600MHz, CD_3OD) δ 3.27(s, 3H)

40-5) Preparación del compuesto LXIV:

5 Se añadió el compuesto LXIII (2 g, 17.4 mmol) a Boc_2O (6 mL). El resultante se agitó durante 12 horas con reflujo, se concentró a presión reducida y se aplicó a cromatografía en columna (SiO_2 , n-hex: EA = 4: 1) para producir el compuesto LXIV (2 g (53%)).

^1H RMN (600MHz, cloroformo- d_1) δ = 10.97(br, 1H), 2.55(s, 3H), 1.55(s, 9H)

40-6) Preparación del compuesto LXV:

10 Se disolvió diisopropilamina (11.37 mL, 82 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 mL) y la solución resultante se enfrió a -78°C . Se añadió butil-litio (sol n-hex 1.6 M, 56.1 mL, 90 mmol) y la solución resultante se agitó durante 10 minutos a la misma temperatura para preparar la solución de LDA.

15 A la solución de LDA, se le añadió lentamente una solución del compuesto LXIV (4.39 g, 20.4 mmol) disuelto en tetrahidrofurano anhidro (20 mL) a -78°C . Se introdujo gas de ácido carbónico en la solución resultante -40°C . La solución resultante se agitó durante 1 hora a -40°C , 30 minutos a 0°C y 4 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua destilada (5 mL) para finalizar la reacción. La solución resultante se concentró a presión reducida. Al agregar agua destilada (200 mL) y extraer con éter (150 mL x 3), se recuperó el material de partida restante (2 g). La solución acuosa resultante se acidificó con solución acuosa de HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo (250 mL). La capa orgánica se deshidrató con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para producir el compuesto LXV (2.2 g (40%)).

^1H RMN (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.34(s, 1H), 3.74(s, 2H), 1.50(s, 9H)

20 40-7) Preparación del compuesto LXVI:

Se disolvió el compuesto LXV (2.2 g, 8.5 mmol) en 1,4-dioxano (33 mL) y se añadió dióxido de selenio (SeO_2 , 1.87 g, 17 mmol). La solución resultante se agitó a 100°C , se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a presión reducida, se lavó con 1,4-dioxano. El filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto LXVI, que se usó para la siguiente etapa sin realizar la purificación.

25 40-8) Preparación del compuesto LXVII:

El compuesto LXVII (12.9 g (64%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 38-7 usando el compuesto LXVI (12.8 g, 47.1 mmol) y el compuesto LXI (10.2 g, 58.2 mmol).

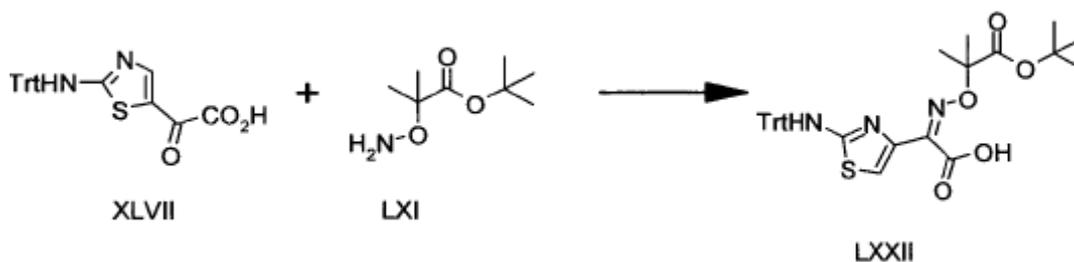
^1H RMN (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.49(s, 9H), 1.44(s, 6H), 1.36(s, 9H)

40-9) Preparación del compuesto B-III:

30 El compuesto B-III (4.12 g (39%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 38-8 usando el compuesto LXVII (5.85 g, 13.6 mmol) y el compuesto XLV (7.16 g, 17.6 mmol).

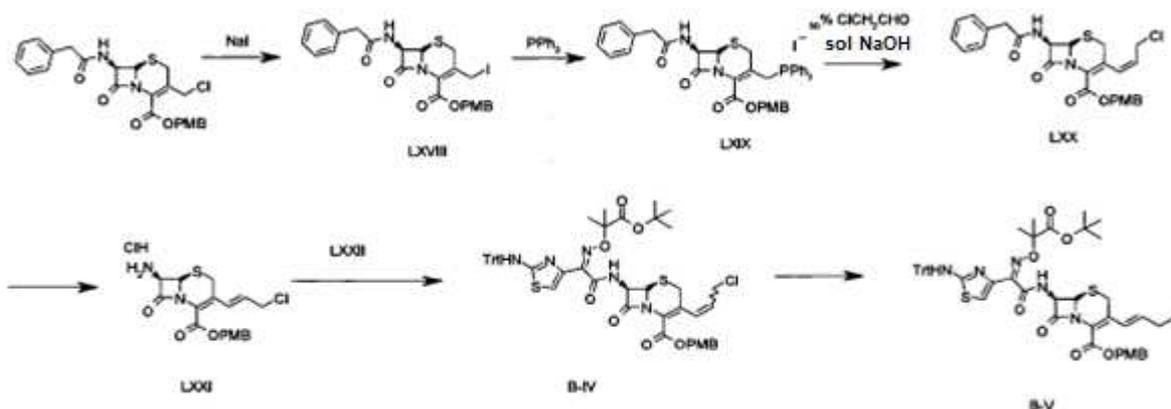
35 ^1H RMN (600MHz, cloroformo- d_1) δ = 8.75(br, 1H), 8.05(br, 1H), 7.35(d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 6.96(d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 6.09(dd, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.26(d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 5.21(d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 5.05(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.53(d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 4.47(d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 3.82(s, 3H), 3.65(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.49(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 1.66(s, 3H), 1.63(s, 3H), 1.54(s, 9H), 1.40(s, 9H)

<Ejemplo de preparación 41> Compuesto LXXII



El compuesto LXXII se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 38-7 usando el compuesto XLVII y el compuesto LXI.

<Ejemplo de preparación 42> Compuestos B-IV y B-V



5 42-1) Preparación del compuesto LXVIII:

Se disolvió GCLE (49 g, 0,1 mol) en acetona (1 L) y se añadió yoduro de sodio (45 g, 0.3 mol). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo (1.2 L) y se lavó con agua (500 ml), solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) (1 L), y solución salina (500 mL x 2). La capa orgánica se lavó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para producir el compuesto LXVIII (57 g (99%)), que se usó para la siguiente etapa sin realizar la purificación.

10 42-2) Preparación del compuesto LXIX:

Se disolvió el compuesto LXVIII (57 g, 0.1 mol) en acetato de etilo (1 l) y se añadió trifetilfosfina (52 g, 0.2 mol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 2 horas. El sólido formado de este modo se filtró a presión reducida y se lavó con acetato de etilo y se secó para producir el compuesto LXIX (80 g (95%)).

15 ^1H RMN (600MHz, cloroformo- d_1) δ = 7.80~7.64(m, 15H), 7.35~7.26(m, 5H), 7.16(d, J = 7.8Hz, 2H), 7.65(d, J = 7.8Hz, 2H), 6.46(d, J = 3.0Hz, 1H), 5.66(dd, J = 5.4Hz, 9Hz, 1H), 5.62(t, J = 15Hz, 1H) 5.16(t, J = 15Hz, 1H), 4.58(m, 3H), 4.05(dd, 4.8Hz, 18.6Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 3.66(s, 2H), 3.37(d, 18.6Hz, 1H)

20 42-3) Preparación del compuesto LXX:

Se disolvió el compuesto LXIX (40 g, 48 mmol) en cloruro de metileno (450 ml) y agua destilada (150 mL). La solución resultante se enfrió a 0 °C y se añadió cloroacetaldehído (50% de sol. acuosa, 30 mL, 238 mmol). Luego, se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 2N (29 mL) y la solución resultante se agitó durante 30 minutos al mismo tiempo. La capa orgánica se lavó con agua (200 mL) y solución salina (250 mL), se deshidrató con sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y se aplicó a cromatografía en columna (SiO_2 , n-hex: EA: MC = 2: 1 : 1) para producir el compuesto LXX (9.1 g (37%)).

25 ^1H RMN (600MHz, cloroformo- d_1) δ =7.63(m, 7H), 6.86(d, J = 9Hz, 2H), 6.20(d, J =11.4Hz, 1H), 6.01(d, J =8.4Hz, 1H), 5.82(dd, 4.8Hz, 9Hz, 1H), 5.72(m, 1H), 5.14(m, 2H), 4.98(d, J = 4.8Hz, 1H), 3.91(dd, J = 8.4Hz, 12.6Hz, 1H), 3.78(s, 3H), 3.72(dd, J = 7.2Hz, 12Hz, 1H), 3.67(q, J = 16.2Hz, 2H), 3.47(dd, J = 18.6Hz, 124.8Hz, 2H)

30 42-4) Preparación del compuesto LXXI:

El compuesto LXXI (15 g (50%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 36 usando el compuesto LXX (36 g, 70.2 mmol).

^1H RMN (600MHz, cloroformo- d_1) δ =7.31 (d, J = 9.0Hz, 2H), 6.87 (d, J = 9Hz, 2H), 6.23(d, J =11.4Hz, 1H), 5.70(m, 1H), 5.16(m, 1H), 4.92(d, J = 4.8Hz, 1H), 4.74(d, J = 4.8Hz, 1H), 3.93(dd, J = 9.6Hz, 11.4Hz, 1H), 3.78(s, 3H), 3.72(dd, J = 7.2Hz, 12Hz, 1H), 3.51(dd, J = 18.6Hz, 124.8Hz, 2H)

42-5) Preparación del compuesto B-IV:

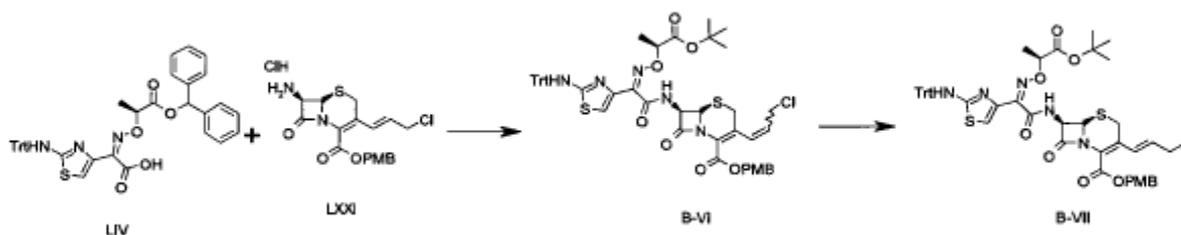
El compuesto B-IV (17 g (47%)) (mezcla E/Z 2 : 8) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 38-8 usando el compuesto LXXII (19.7 g, 34.5 mmol) y el compuesto LXXI (14.9 g, 34.5 mmol).

¹H RMN (600MHz, cloroformo-d₁) δ = 8.18(d, *J* = 9Hz, 1H), 7.33~7.24(m, 17H), 6.89(m, 3H), 6.71(s, 1H), 6.27(d, *J* = 10.8Hz, 1H), 5.98(m, 1H), 5.74(m, 1H), 5.73(m, 3H), 3.94(dd, *J* = 7.8Hz, 9Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.75(dd, *J* = 7.8Hz, 9Hz, 1H), 3.47(dd, *J* = 18.Hz, 124.8Hz, 2H), 1.62(d, *J* = 27Hz, 6H), 1.39(s, 9H)

42-6) Preparación del compuesto B-V:

El compuesto B-V (18 g (95%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 42-1 usando el compuesto B-IV (17g, 17.9 mmol) y se usa para la siguiente etapa sin realizar la purificación.

<Ejemplo de preparación 43> Compuestos B-VI y B-VII



10

43-1) Preparación del compuesto B-VI:

El compuesto B-VI (2 g (52%)) (mezcla E/Z 2 : 8) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 38-8 usando el compuesto LIV (2.5 g, 3.7 mmol) y el compuesto LXXI (1.73 g, 3.7 mmol).

¹H RMN (600MHz, cloroformo-d₁) δ = 8.16(d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.35~7.26(m, 27H), 6.98(s, 1H), 6.91(m, 3H), 6.75(s, 1H), 6.33(d, *J* = 10.8Hz, 1H), 5.92(dd, *J* = 4.8Hz, 8.4Hz, 1H), 5.78(m, 1H), 5.20(m, 3H), 5.78(d, *J* = 4.8Hz, 1H), 3.93(dd, *J* = 8.4Hz, 12Hz, 1H), 3.81(s, 3H), 3.75(dd, *J* = 8.4Hz, 12Hz, 1H), 3.47(dd, *J* = 18Hz, 89.4Hz, 2H), 1.69(d, *J* = 7.8Hz, 3H)

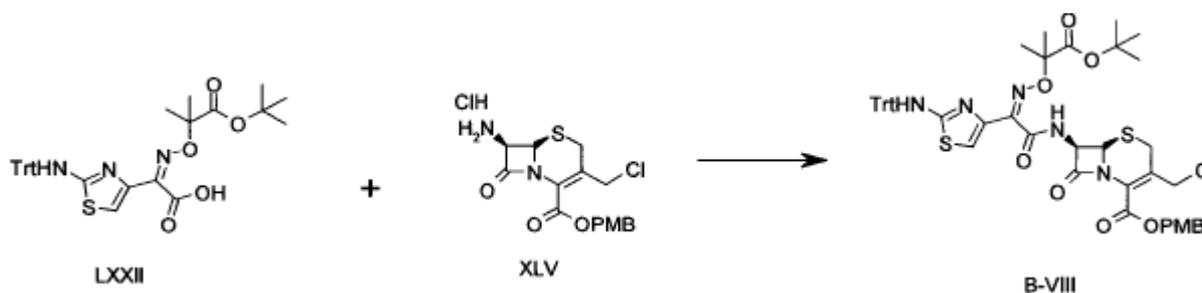
15

43-2) Preparación del compuesto B-VII:

El compuesto B-VII (1.1 g (99%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 42-1 usando el compuesto B-VI (1 g, 0.96 mmol) y usado para la siguiente etapa sin realizar la purificación.

20

<Ejemplo de preparación 44> Compuesto B-VIII

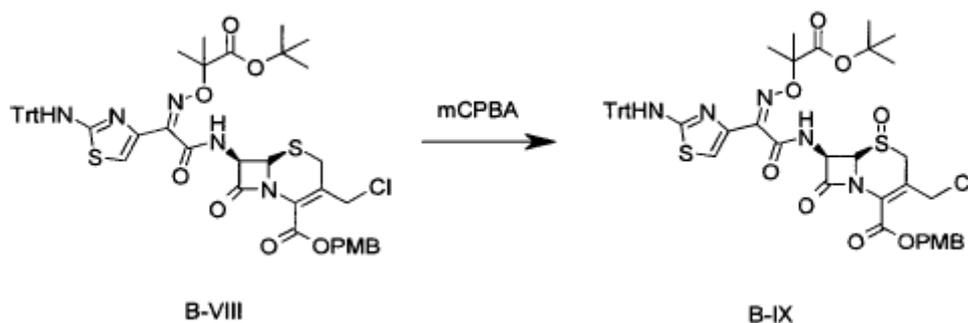


El compuesto B-VIII (5.3 g (52%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 38-8 usando el compuesto LXXII (6.8 g, 10 mmol) y el compuesto XLV (4.86 g, 12 mmol).

¹H RMN (600MHz, cloroformo-d₁) δ=8.23(d, *J* = 3.6Hz, 1H), 7.33(m, 17H), 7.00(s, 1H), 6.90(m, 3H), 6.70(s, 1H), 5.96(dd, *J* = 4.8Hz, 8.4Hz, 1H), 5.24(dd, *J* = 11.4Hz, 34.8Hz, 2H), 5.00(d, *J* = 5.4Hz, 1H), 5.51(dd, *J* = 12Hz, 50.4Hz, 2H), 3.79(s, 3H), 3.60(d, *J* = 18Hz, 1H), 3.44(d, *J* = 18Hz, 1H), 1.61(s, 3H), 1.59(s, 3H), 1.39(s, 9H)

25

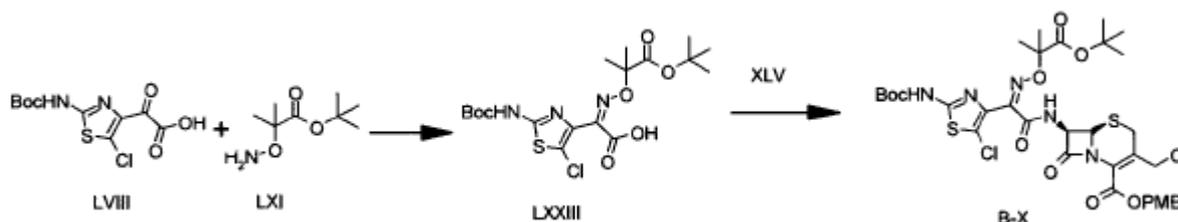
<Ejemplo de preparación 45> Compuesto B-IX



Se disolvió el compuesto B-VIII (5.0 g, 5.42 mmol) en cloruro de metileno (50 mL) y se añadió ácido m-cloroperbenzoico (0.84 g, 4.88 mmol) a -20 °C. La solución resultante se agitó durante 1 hora a 10 °C. A continuación, se añadió una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (30 mL). La solución resultante se concentró 1/3 a presión reducida, se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2), se deshidrató con sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y se aplicó a cromatografía en columna (EA : Hex = 1 : 3 ~ 1 : 2) para producir el compuesto B-IX (3.73 g (73%)).

¹H RMN (600MHz, CDCl₃) δ 7.87(d, J=9.6Hz, 1H), 7.36(d, J=8.4Hz, 2H), 7.31~7.27(m, 15H), 7.03(s, 1H), 6.92(d, J=9Hz, d), 6.69(s, 1H), 6.21(q, J=4.8Hz, 1H), 5.29(d, J=11.4Hz, 1H), 5.24(d, J=11.4Hz), 5.07(d, J=12Hz, 1H), 4.55(d, J=4.8Hz), 4.22(d, J=12.6Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 3.74(d, J=19.2Hz, 1H), 3.39(d, J=18.6Hz, 1H), 1.58(d, J=15Hz, 6H), 1.41(s, 9H)

<Ejemplo de preparación 46> Compuesto B-X



46-1) Preparación del compuesto LXXIII:

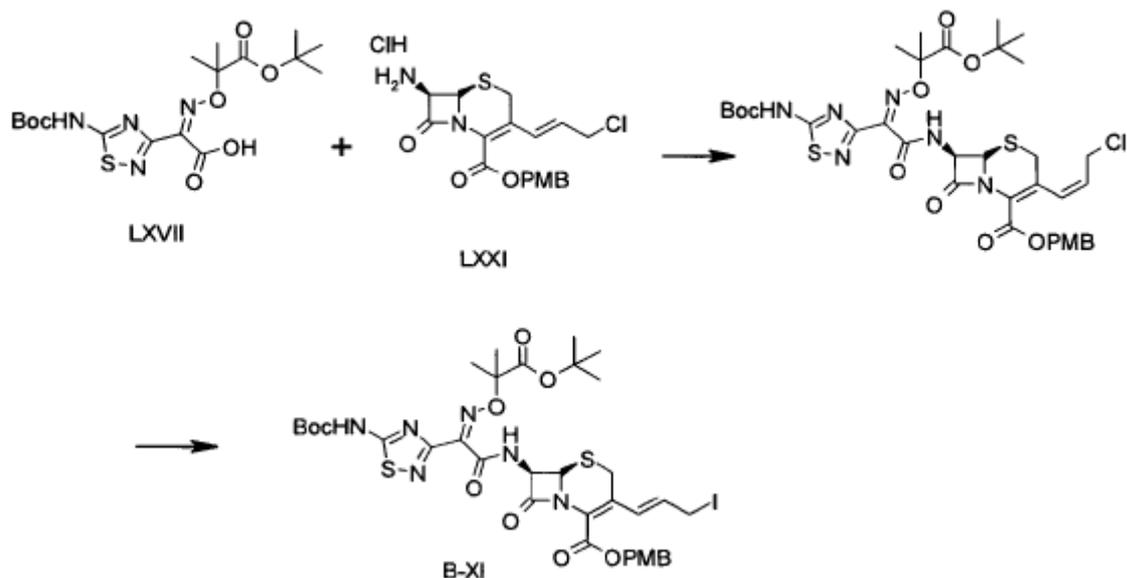
El compuesto LXXIII se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 38-7 usando el compuesto LVIII y el compuesto LXI.

46-2) Preparación del compuesto B-X:

El compuesto B-X (4 g (25%)) se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 38-8 usando el compuesto LXXIII (9.2 g, 19.8 mmol) y el compuesto XLV (10.45 g, 25.8 mmol).

¹H RMN (600MHz, cloroformo-d₁) δ=7.92(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.87(brs, 1H), 7.36(d, J = 9.6Hz, 2H), 6.92(d, J = 9.6Hz, 2H), 6.05 (dd, J = 5.4Hz, 9.6Hz, 1H), 5.28(dd, J = 11.4Hz, 36.6Hz, 2H), 5.04(d, J = 5.4Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 12Hz, 56.4Hz, 2H), 3.82(s, 3H), 3.66(dd, J = 18Hz, 97.8Hz, 2H), 1.62(s, 3H), 1.60(s, 3H), 1.42(s, 9H)

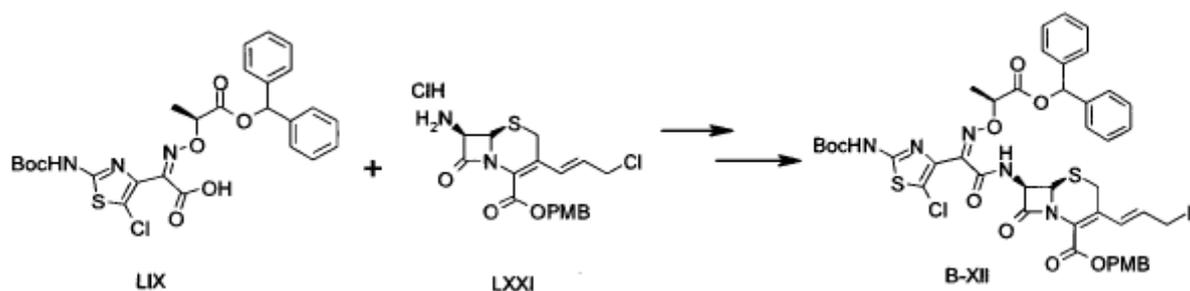
<Ejemplo de preparación 47> Compuesto B-XI



El compuesto B-XI se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 43 usando el compuesto LXVII y el compuesto LXXI.

5 ^1H RMN (600MHz, cloroformo- d_1) δ = 8.98(bris, 1H), 8.06(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.31(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.87(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.27(d, J = 11.4Hz, 1H), 6.07(m, 1H), 5.74(m, 1H), 5.14(m, 3H), 3.93~3.71(m, 2H), 3.52(m, 2H), 1.62(s, 3H), 1.60(s, 3H), 1.52(s, 9H) : RMN de alilcloruro.

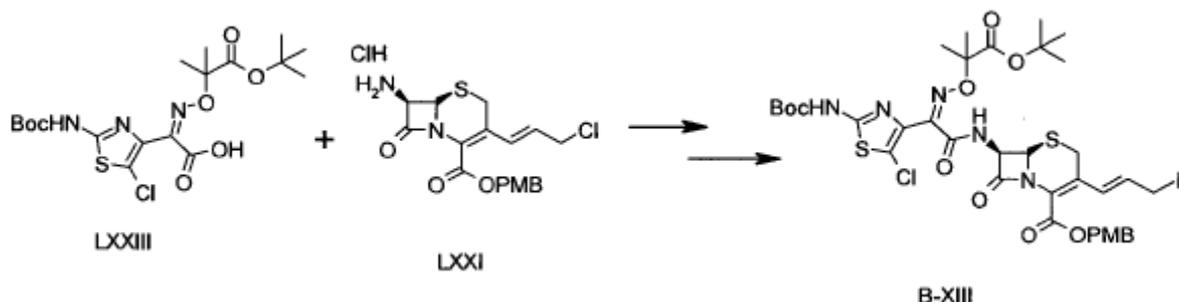
<Ejemplo de preparación 48> Compuesto B-XII



10 El compuesto B-XII se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 43 usando el compuesto LIX y el compuesto LXXI.

^1H RMN (600MHz, cloroformo- d_1) δ = 7.99(bris, 1H), 7.85(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.36~7.12(m, 12H), 6.92(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.31(d, J = 11.4Hz, 1H), 6.04(m, 1H), 5.78(m, 1H), 5.15~4.99(m, 3H), 3.94~3.72(m, 2H), 3.45(m, 2H), 1.66(t, J = 3Hz, 3H), 1.52(s, 9H) : RMN de alilcloruro.

<Ejemplo de preparación 49> Compuesto B-XIII

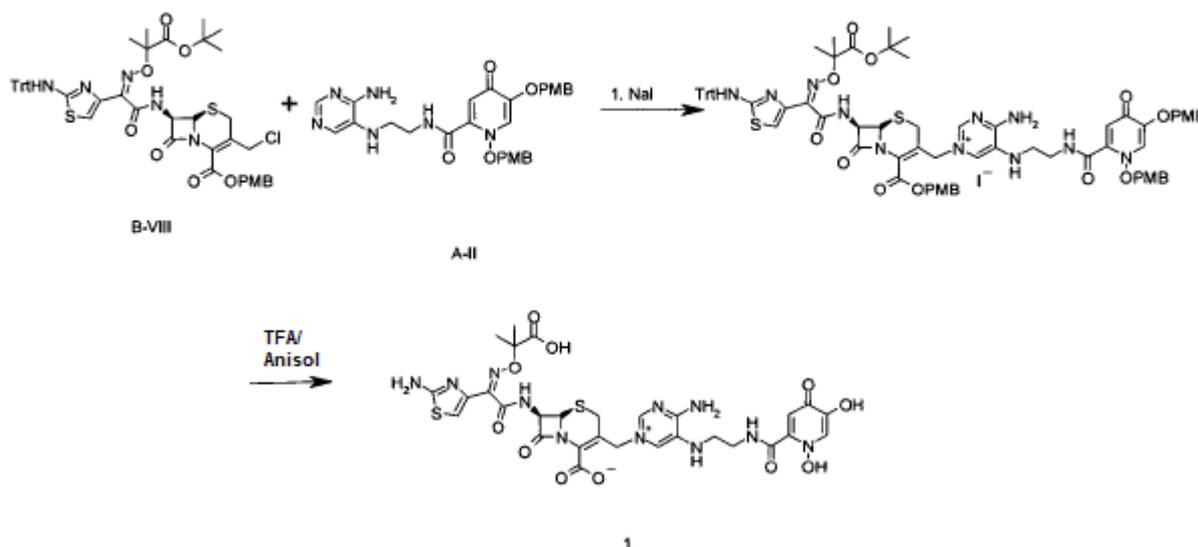


15

El compuesto B-XIII se preparó mediante un método similar al ejemplo de preparación 43-3 usando el compuesto LXXIII y el compuesto LXXI.

^1H RMN (600MHz, cloroformo- d_1) δ = 7.91(m, 2H), 7.36(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.91(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.30(d, J = 11.4Hz, 1H), 6.06(m, 1H), 5.77(m, 1H), 5.20(dd, J = 12Hz, 22.8Hz, 2H), 5.10(d, J = 4.8Hz, 1H), 3.96~3.74(m, 2H), 3.55(dd, J = 18Hz, 99.6Hz, 2H), 1.62(s, 3H), 1.60(s, 3H), 1.42(s, 9H) : RMN de ailcloruro.

<Ejemplo 1> Compuesto 1

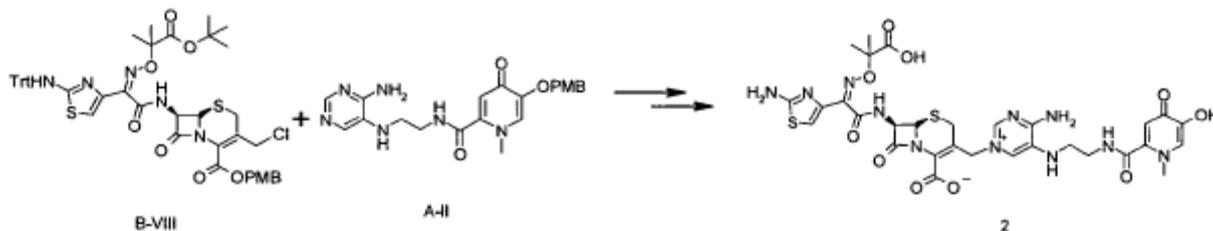


Se disolvió el compuesto B-VIII (193 mg, 0.21 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.5 mL) y se añadió yoduro de sodio (31 mg, 0.21 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió el compuesto A-II (86 mg, 0.21 mmol). Luego, la solución resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (5 mL), se lavó con agua (3 mL) y solución salina (3 mL), se deshidrató con sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y se aplicó a cromatografía en columna (MC: MeOH = 50: 1 ~ 10: 1) para producir un compuesto de sal cuaternaria (67 mg (22%).

El compuesto de sal cuaternaria (67 mg, 40 μmol) se disolvió en cloruro de metileno (0.5 mL). Se añadieron secuencialmente anisole (0.2 mL) y ácido trifluoroacético (0.5 mL). La solución resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se añadió isopropiléter (5 mL). El sólido formado de este modo se filtró a presión reducida para producir el compuesto 1 (34 mg (94%).

^1H RMN (600MHz, DMSO- d_6 + D2O) δ 8.36(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.58(s, 1H), 6.77(s, 1H), 5.90(d, J = 4.8Hz, 1H), 5.21 (d, J = 4.8Hz, 1H), 5.09(dd, J = 15Hz, 33.6Hz, 2H), 3.60(m, 4H), 3.28(m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.42(s, 3H)

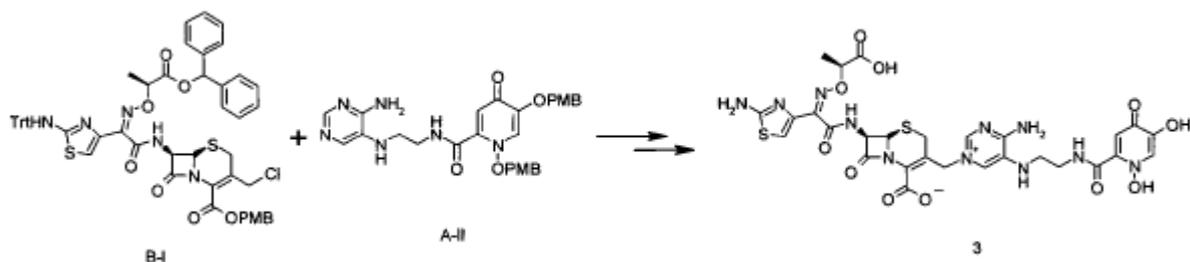
<Ejemplo 2> Compuesto 2



El compuesto 2 (2.6 mg, 8%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 1 usando el compuesto B-VIII y el compuesto A-II.

^1H RMN (600MHz, CD_3OD) δ 8.40(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.03(s, 1H), 5.95(d, J =4.8Hz, 1H), 5.29 (m, 3H), 3.93(s, 3H), 3.66~3.37(m, 6H), 1.61(s, 3H), 1.60(s, 3H)

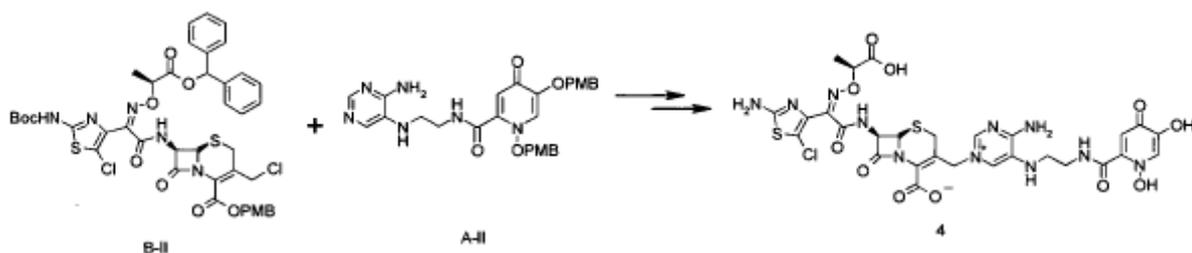
<Ejemplo 3> Compuesto 3



El compuesto 3 (25mg, 41%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 1 usando el compuesto B-I y el compuesto A-II.

5 ^1H RMN (600MHz, DMSO- d_6 + D20) δ 8.33(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.53(s, 1H), 6.72(s, 1H), 5.87(d, J = 4.8Hz, 1H), 5.14 (d, J = 4.8Hz, 1H), 5.05(m, 2H), 4.54(q, J = 7.2Hz, 1H), 3.54~3.22(m, 6H), 1.35 (s, 3H), 1.32(s, 3H)

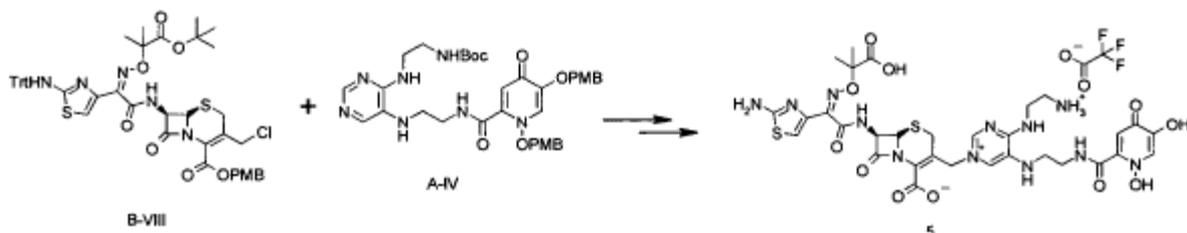
<Ejemplo 4> Compuesto 4



El compuesto 4 (10 mg, 28%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 1 usando el compuesto B-II y el compuesto A-II.

10 ^1H RMN (600MHz, DMSO- d_6 + D20) δ 8.41(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.60(s, 1H), 5.87(d, J = 5.4Hz, 1H), 5.16 (d, J = 4.8Hz, 1H), 5.08(m, 2H), 4.58(q, J = 7.2Hz, 1H), 3.59~3.26(m, 6H), 1.41(d, J = 7.2Hz, 3H)

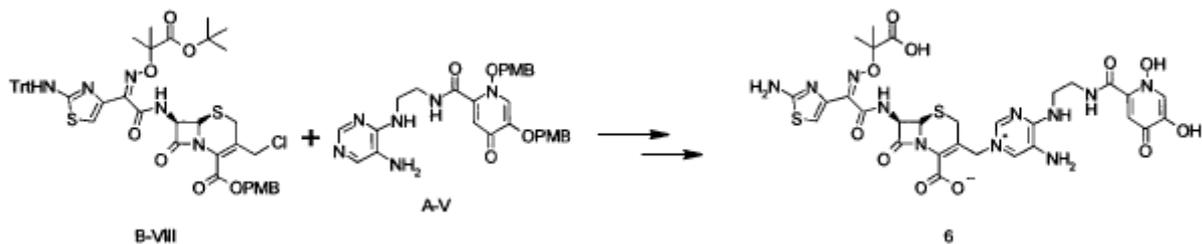
<Ejemplo 5> Compuesto 5



15 El compuesto 5 (7.6 mg, 24%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 1 usando el compuesto B-VIII y el compuesto A-IV.

^1H RMN (600MHz, CD_3OD) δ 8.52(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.06(s, 1H), 5.97(d, J =5.4Hz, 1H), 5.32(d, J =14.4Hz, 1H), 5.26(d, J =5.4Hz, 1H), 5.17(d, J =14.4Hz, 1H), 3.98(m, 2H), 3.70(m, 2H), 3.44(m, 2H), 3.36~3.28(m, 4H), 1.58(s, 3H), 1.56(s, 3H)

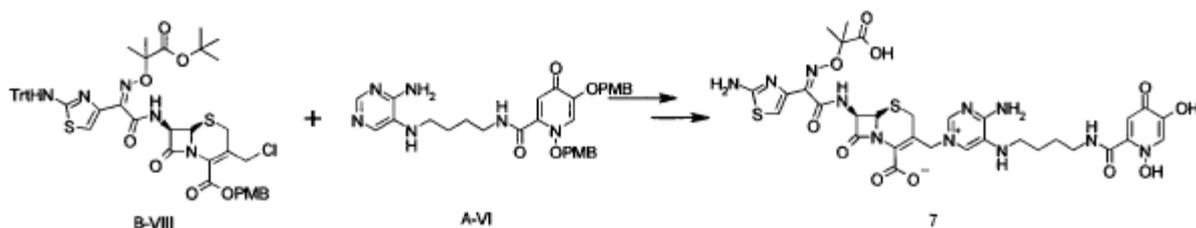
<Ejemplo 6> Compuesto 6



El compuesto 6 (12 mg, 17%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 1 usando el compuesto B-VIII y el compuesto A-V.

5 ^1H RMN (600MHz, DMSO- d_6) δ 11.72(s, 1H), 11.05(s, 1H), 10.88(s, 1H), 9.48(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.67(br, 1H), 8.48(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.31(br, 2H), 6.70(s, 1H), 5.98(br, 1H), 5.93(dd, $J=4.8\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 5.21(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.12(d, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 4.94(d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 3.75(m, 2H), 3.60(m, 2H), 3.42(m, 2H), 1.41(s, 3H), 1.40(s, 3H)

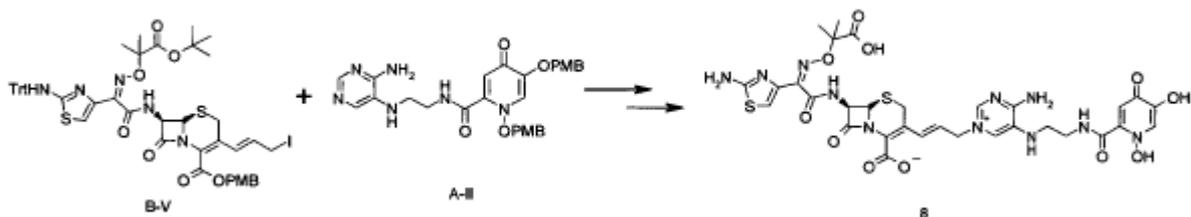
<Ejemplo 7> Compuesto 7



10 El compuesto 7 (38 mg, 39%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 1 usando el compuesto B-VIII y el compuesto A-VI.

^1H RMN (600MHz, DMSO- d_6 + D_2O) δ 8.36(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.51(s, 1H), 6.73(s, 1H), 5.91(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.20(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.08(q, $J=15.6\text{Hz}$, 2H), 3.54~3.41(m, 2H), 3.37(br, 2H), 3.05(br, 2H), 1.64(br, 4H), 1.43(s, 3H), 1.41(s, 3H)

<Ejemplo 8> Compuesto 8

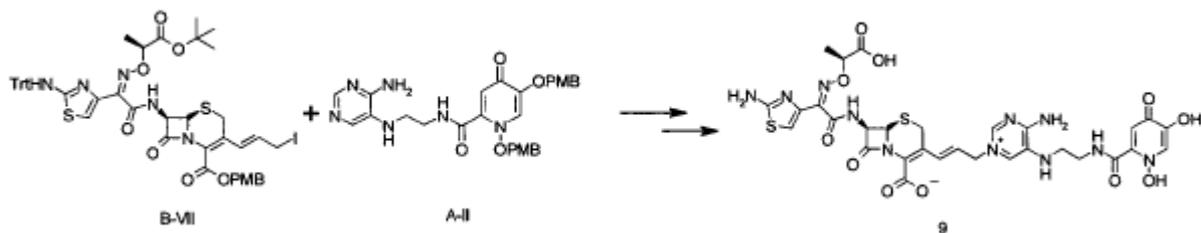


15 El compuesto B-V (371 mg, 0.39 mmol) y el compuesto A-II (200 mg, 0.36 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (2 mL). La solución resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (15 mL), se lavó con agua (20 mL) y solución salina (10 mL), se deshidrató con sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y se aplicó a la columna cromatografía (MC:MeOH=50:1~10:1) para producir un compuesto de sal cuaternaria (323 mg (60%)).

20 Se disolvió el compuesto de sal cuaternaria (323 mg, 0.22 mmol) en cloruro de metileno (4 mL). Se añadieron secuencialmente anisol (0.5 mL) y ácido trifluoroacético (4 mL). La solución resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió isopropiléter (20 mL) y el sólido formado de este modo se filtró a presión reducida para producir el compuesto 8 (176 mg, 100%).

25 ^1H RMN (600MHz, DMSO- d_6 + D_2O) δ 8.40(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.58(s, 1H), 6.91(d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 6.77(s, 1H), 6.31(m, 1H), 5.84(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.22(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.92(m, 2H), 3.85(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.74(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.57(m, 2H), 3.30(br, 2H), 1.45(s, 3H), 1.43(s, 3H)

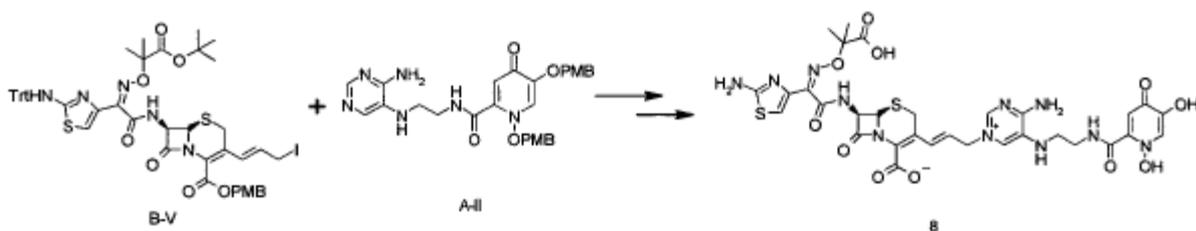
<Ejemplo 9> Compuesto 9



El compuesto 9 (35 mg, 28%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 8, usando el compuesto B-VII y el compuesto A-II.

5 ^1H RMN (600MHz, DMSO- d_6) δ 11.78(t, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 11.03(br d, 2H), 9.54(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 9.00(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.09(br, 1H), 7.82(s, 1H), 7.70(s, 1H) 7.57(s, 1H) 7.34(br, 2H) 6.93(d, $J=15.6\text{Hz}$), 6.78(s, 1H), 6.31(m, 1H), 6.04(br, 1H), 5.87(dd, $J = 4.8\text{Hz}$, 8.4Hz, 1H), 5.22(d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 4.93(m, 1H), 4.62(q, $J = 6.6\text{Hz}$, 1H), 3.83~3.29(m, 6H), 1.4(d, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H)

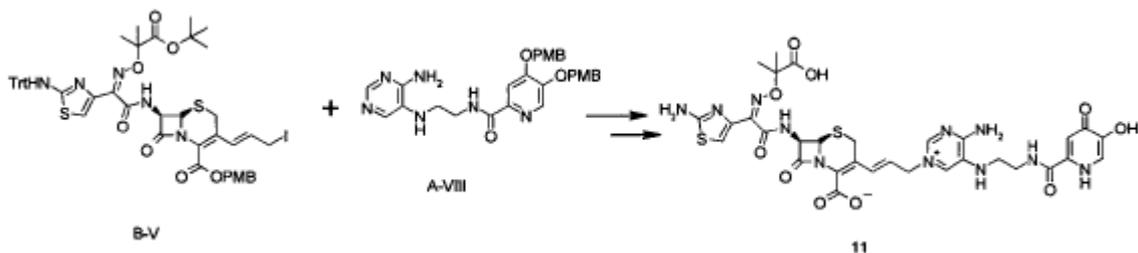
<Ejemplo 10> Compuesto 10



10 El compuesto 10 (8 mg, 3.2%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 8, usando el compuesto B-V y el compuesto A-II.

^1H RMN (600MHz, CD $_3$ OD) δ 8.34(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.10(s, 1H), 7.02(s, 1H), 6.97(d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 6.23(m, 1H), 5.92(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.21(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.96(m, 2H), 4.42(s, 2H), 3.83(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.66~3.61(m, 3H), 3.41(t, $J=5.4\text{Hz}$), 1.62(s, 3H), 1.59(s, 3H)

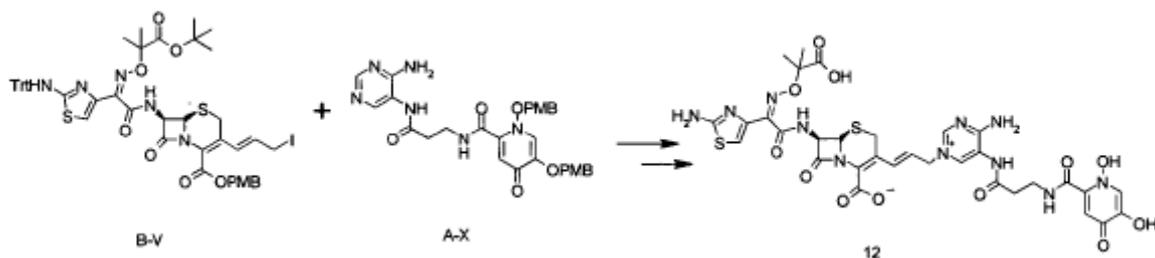
15 <Ejemplo 11> Compuesto 11



El compuesto 11 (51mg, 30%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 8, usando el compuesto B-V y el compuesto A-VIII.

20 ^1H RMN (600MHz, DMSO- d_6) δ 9.44(d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 8.97(br, 1H), 8.67(br, 1H), 8.39(s, 1H), 8.01(br, 1H), 7.90(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.34(br, 2H), 6.89(d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 6.69(s, 1H), 6.27(m, 1H), 5.93(br, 1H), 5.81(dd, $J = 4.8\text{Hz}$, 8.4Hz, 1H), 5.18(d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 4.89(m, 2H), 3.81(d, $J = 17.4\text{Hz}$, 1H), 3.55~3.21(m, 5H), 1.40(s, 3H), 1.39(s, 3H)

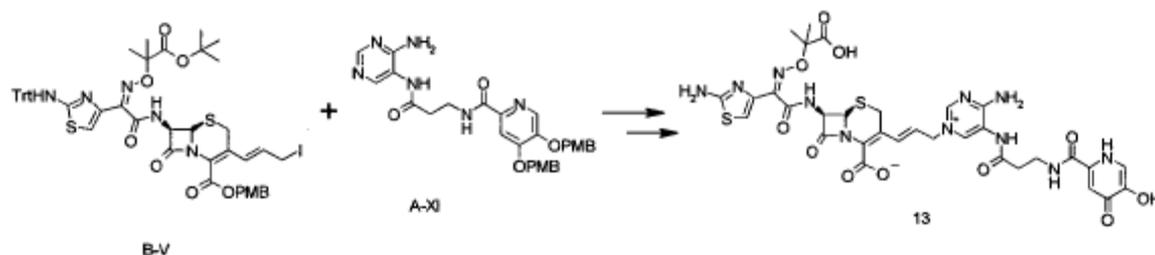
<Ejemplo 12> Compuesto 12



El compuesto 12 (40 mg, 39%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 8, usando el compuesto B-V y el compuesto A-X.

5 ^1H RMN (600MHz, CD_3OD) δ 8.66(s, 1H), 8.60(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.65(s, 1H), 7.19(d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 6.99(s, 1H), 6.22(m, 1H), 5.92(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.23(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.93(m, 2H), 3.82~3.77(m, 3H), 3.68(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 2.80(t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 1.61(s, 3H), 1.60(s, 3H)

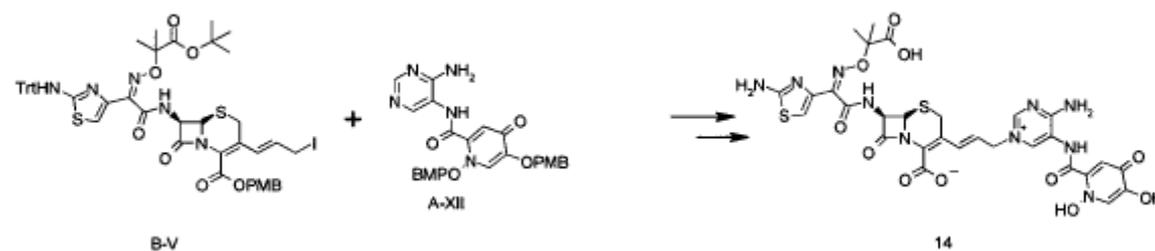
<Ejemplo 13> Compuesto 13



10 El compuesto 13 (70 mg, 69%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 8, usando el compuesto B-V y el compuesto A-XI.

^1H RMN (600MHz, CD_3OD) δ 8.62(s, 1H), 8.60(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.21(d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 7.06(s, 1H), 6.22(m, 1H), 5.94(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.23(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.90 (m, 2H) 3.83~3.65(m, 4H), 2.80(m, 2H), 1.63(s, 3H), 1.61(s, 3H)

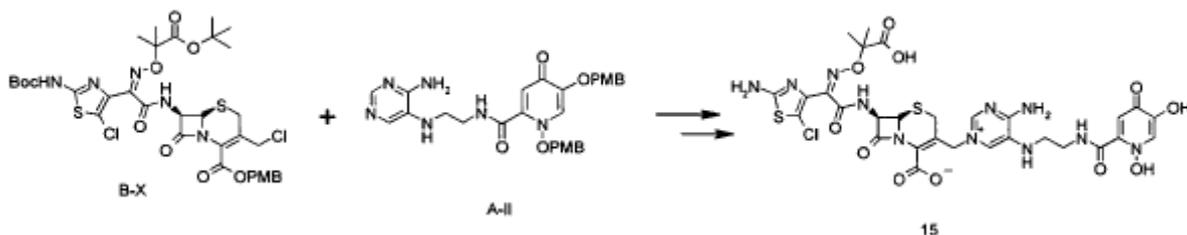
<Ejemplo 14> Compuesto 14



15 El compuesto 14 (88 mg, 42%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 8, usando el compuesto B-V y el compuesto A-XII.

20 ^1H RMN (600MHz, CD_3OD) δ 8.66(s, 1H), 8.65(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.23(d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 7.03(s, 1H), 6.25(m, 1H), 5.94(d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 5.23(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.92(m, 2H), 3.85(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.69(d, $J=17.4\text{Hz}$), 1.62(s, 3H), 1.61(s, 3H)

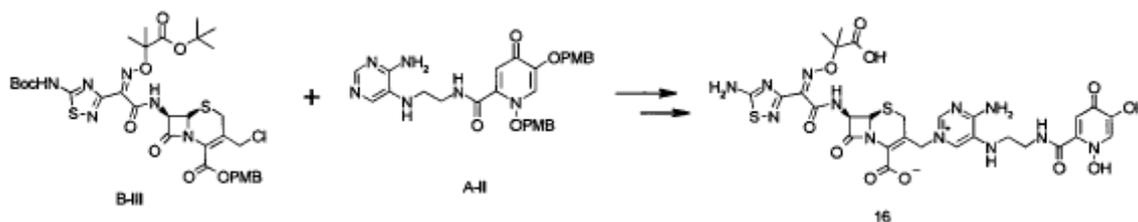
<Ejemplo 15> Compuesto 15



El compuesto 15 (65 mg, 12%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 1 usando el compuesto B-X y el compuesto A-II.

5 ^1H RMN (600MHz, CD_3OD) δ 8.37(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.65(s, 1H), 5.95(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.28(d, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 5.24(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 5.10(d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 3.69(m, 3H), 3.43~3.33(m, 3H), 1.56(s, 3H), 1.55(s, 3H)

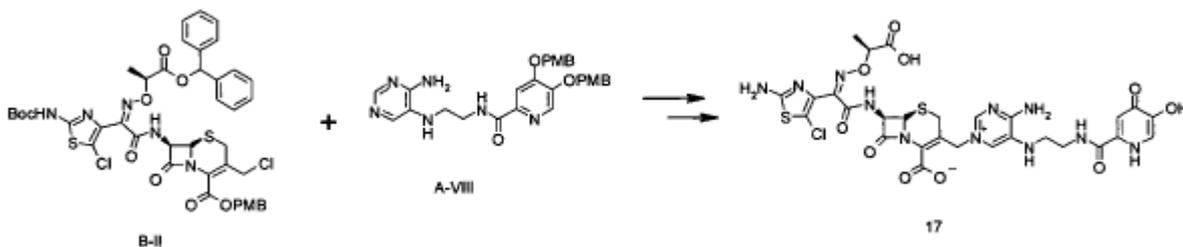
<Ejemplo 16> Compuesto 16



El compuesto 16 (25 mg, 9%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 1 usando el compuesto B-III y el compuesto A-II.

10 ^1H RMN (600MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 8.31(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.52(s, 1H), 5.84(d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 5.12(d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 5.05(m, 2H), 3.55~3.20(m, 6H), 1.37(s, 6H)

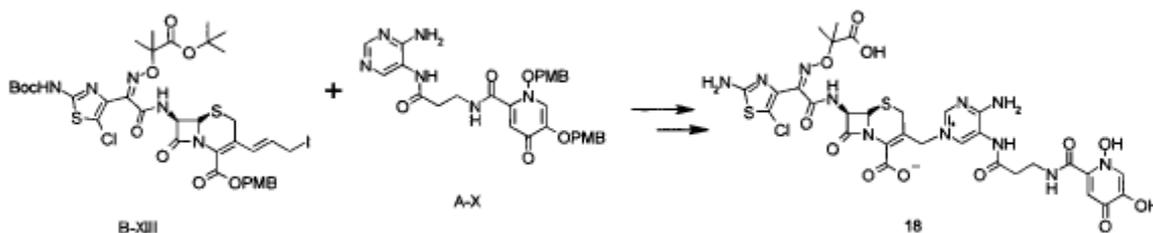
<Ejemplo 17> Compuesto 17



15 El compuesto 17 (30 mg, 16%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 1 usando el compuesto B-II y el compuesto A-VIII.

^1H RMN (600MHz, CD_3OD) δ 8.39(d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 8.00(s, 1H), 7.89(d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.60(s, 1H), 5.96(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.34(d, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 5.24(d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 4.97(d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 4.81(q, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 3.65~3.33(m, 6H), 1.51(d, $J=7.8\text{Hz}$, 3H)

<Ejemplo 18> Compuesto 18



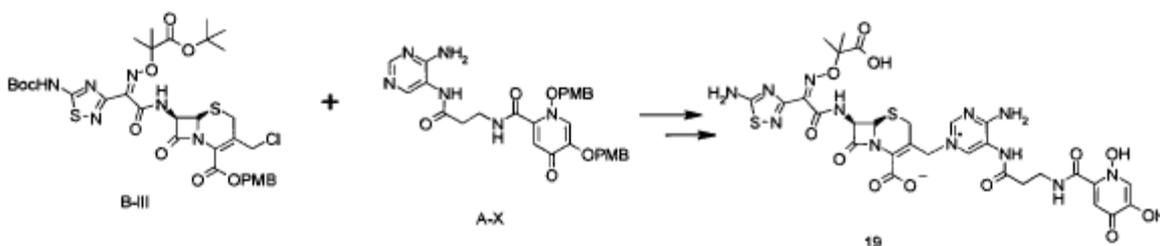
20

El compuesto 18 (69 mg, 20%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 1 usando el compuesto B-X y el compuesto A-X.

¹H RMN (600MHz, CD₃OD) δ 8.78(s, 1H), 8.67(s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.65(s, 1H), 5.95(d, J=4.8Hz, 1H), 5.31(d, J=15Hz, 1H), 5.24(d, J=4.8Hz), 5.14(d, J=15.6Hz, 1H), 3.80(m, 2H), 3.70(d, J=18Hz, 1H), 3.14(d, J=18Hz, 1H), 2.78(m, 2H), 1.59(s, 3H), 1.57(s, 3H)

5

<Ejemplo 19> Compuesto 19

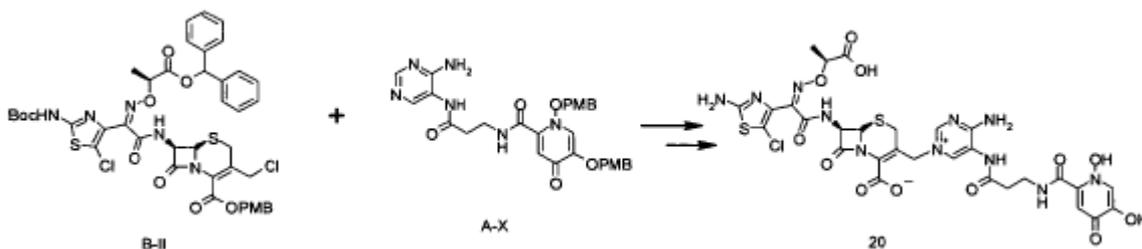


El compuesto 19 (134 mg, 48%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 1 usando el compuesto B-III y el compuesto A-X.

¹H RMN (600MHz, DMSO-d₆+ D2O) δ 8.77(s, 1H), 8.64(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.56(s, 1H), 5.91(d, J = 4.8Hz, 1H), 5.20~4.97(m, 3H), 3.56(m, 4H), 2.69(m, 2H), 1.43(s, 6H)

10

<Ejemplo 20> Compuesto 20

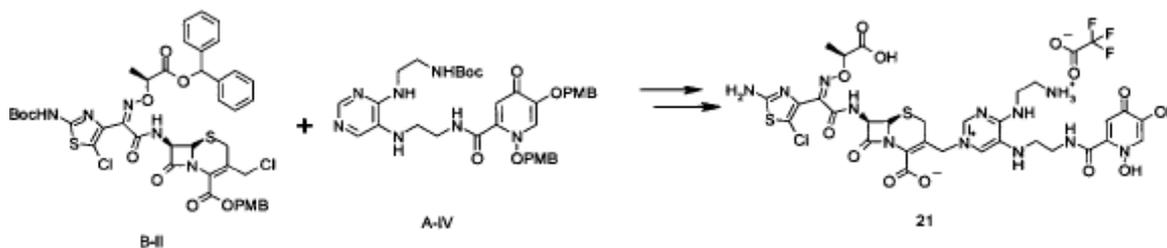


El compuesto 20 (120 mg, 20%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 1 usando el compuesto B-II y el compuesto A-X.

15

¹H RMN (600MHz, DMSO-d₆+ D2O) δ 8.76(s, 1H), 8.66(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.53(s, 1H), 5.65(d, J = 4.2Hz, 1H), 5.09(d, J = 14.4Hz, 1H), 4.92(d, J = 4.8Hz, 1H), 4.86 (d, J = 4.8Hz, 1H), 4.58(q, J = 14.4Hz, 1H), 3.56(m, 2H), 3.41(d, J = 18Hz, 1H), 3.20(d, J = 17.4Hz, 1H), 1.36(s, 3H), 1.35(s, 3H)

<Ejemplo 21> Compuesto 21



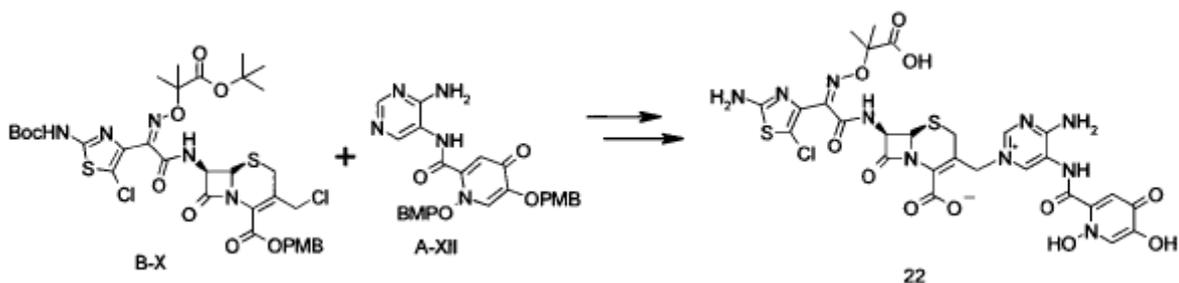
20

El compuesto 21 (145 mg, 53%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 1 usando el compuesto B-II y el compuesto A-IV.

¹H RMN (600MHz, CD₃OD) δ 8.45(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.61(s, 1H), 5.98 (d, J = 4.8Hz, 1H), 5.33 (d, J = 14.4Hz, 1H), 5.24(d, J = 4.8Hz, 1H), 5.18(d, J=15Hz, 1H), 4.81 (q, J = 7.2Hz, 1H), 4.12~3.33(m, 10H), 1.53(d, J=3.6Hz, 3H)

25

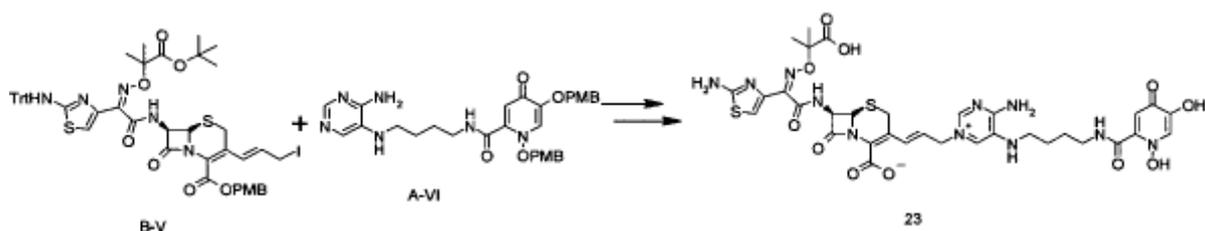
<Ejemplo 22> Compuesto 22



El compuesto 22 (33 mg, 8%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 1 usando el compuesto B-X y el compuesto A-XII.

^1H RMN (600MHz, CD_3OD) δ 8.81(s, 1H), 8.75(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.70(s, 1H), 5.97(d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.35(d, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 5.24(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 5.01(m, 1H), 3.49~3.43(m, 2H), 1.60(br, 6H)

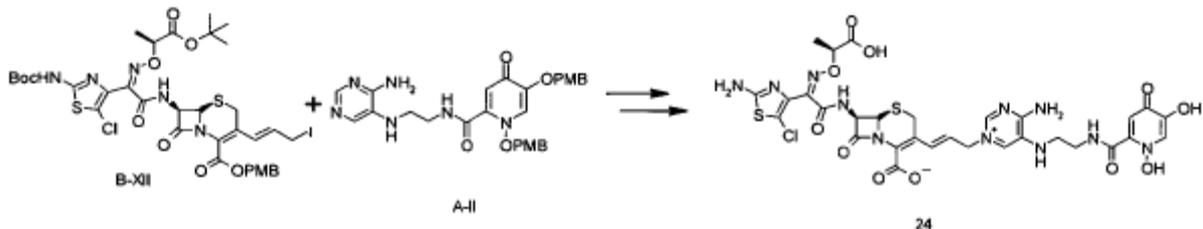
<Ejemplo 23> Compuesto 23



El compuesto 23 (11 mg, 28%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 8, usando el compuesto B-V y el compuesto A-VI.

^1H RMN (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.72(t, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 11.03(br, 1H), 10.83(br, 1H), 9.48(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.98(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.15(br, 1H), 7.81(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.33(br, 2H), 6.85(d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 6.74(s, 1H), 6.28(m, 1H), 5.87(dd, $J=5.4\text{Hz}$, 8.4Hz, 1H), 5.79(br, 1H), 5.23(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.93(m, 2H), 3.84(d, $J=17.4\text{Hz}$, 1H), 3.62(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 3.5~3.09(m, 4H), 1.66(m, 4H), 1.44(s, 3H), 1.43(s, 3H)

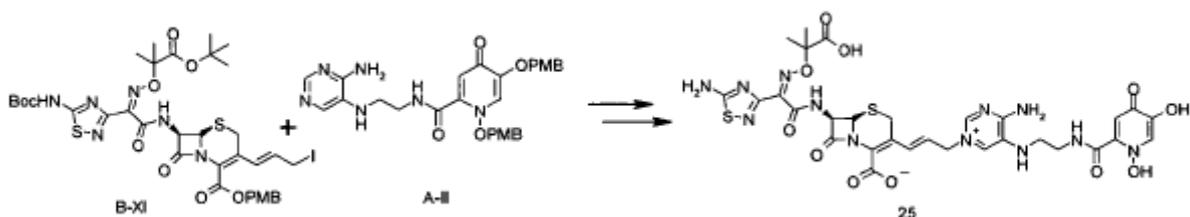
<Ejemplo 24> Compuesto 24



El compuesto 24 (49 mg, 38%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 8, usando el compuesto B-XII y el compuesto A-II.

^1H RMN (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.76(t, $J=5.4\text{Hz}$, 1), 11.05(s, 1H), 10.90(s, 1H), 9.53(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 9.00(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.42(br, 2H), 7.12(t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.91(d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 6.30(m, 1H), 6.05(br, 1H), 5.84(dd, $J=4.8\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 5.20(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.91(m, 2H), 4.63(q, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 3.82(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.58(m, 3H), 3.30(m, 2H), 1.42(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)

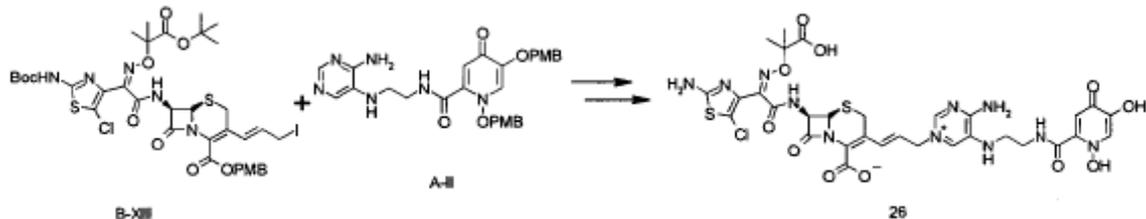
<Ejemplo 25> Compuesto 25



El compuesto 25 (26 mg, 36%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 8, usando el compuesto B-XI y el compuesto A-II.

5 ^1H RMN (600MHz, DMSO- d_6) δ 11.74 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 9.52(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.97(bs, 1H), 8.44(s, 1H), 8.20(bs, 2H), 8.06(bs, 2H), 7.81(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.11(m, 1H), 6.15(bs, 2H), 5.75(m, 1H), 5.07(m, 1H), 4.94(m, 1H), 4.80(m, 1H), 3.73(m, 2H), 3.55(m, 4H), 1.46(s, 3H), 1.45(s, 3H)

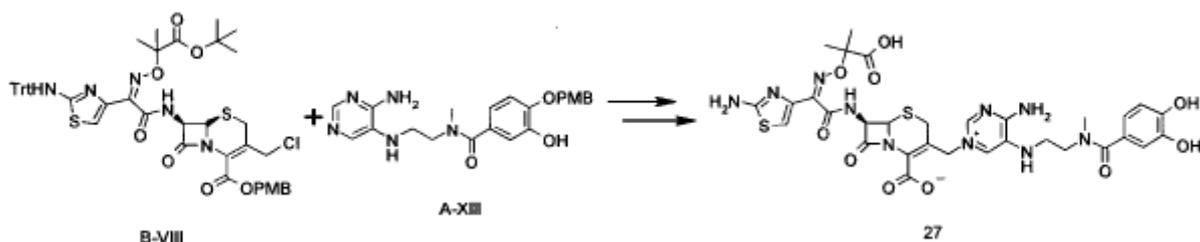
<Ejemplo 26> Compuesto 26



10 El compuesto 26 (22 mg, 29%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 8, usando el compuesto B-XIII y el compuesto A-II.

^1H RMN (600MHz, DMSO- d_6) δ 11.77(t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 11.04(bs, 1H), 10.91(bs, 1H), 9.45(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 9.00(bs, 1H), 8.42(s, 1H), 8.09(bs, 1H), 7.82(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.42(s, 1H), 6.90(d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.29(m, 1H), 6.05(t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.82 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 5.4$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.88(m, 2H), 3.83(d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 3.58(m, 3H), 3.29(m, 2H), 1.47(s, 3H), 1.45 (s, 3H)

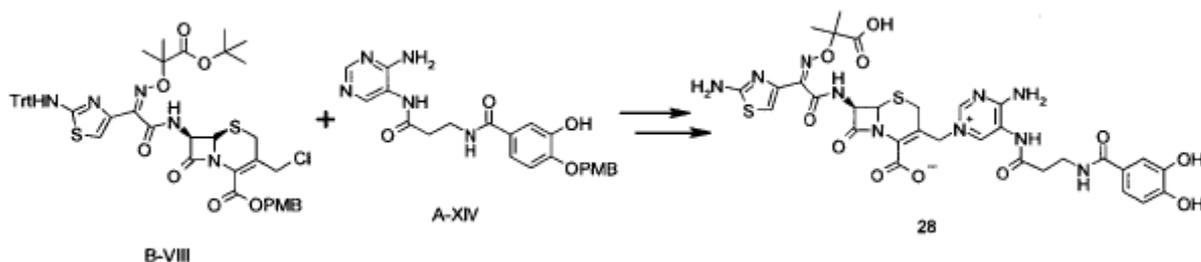
15 <Ejemplo 27> Compuesto 27



El compuesto 27 (6 mg, 8%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 1 usando el compuesto B-VIII y el compuesto A-XIII.

20 ^1H RMN (600MHz, CD $_3$ OD) δ = 8.37(br, 1H), 7.91(br, 1H), 7.34(br, 1H), 6.79(br, 1H), 6.60(br, 1H), 5.95(d, 1.8Hz, 1H), 5.25(m, 2H), 4.94(br, 1H), 3.73~3.23(m, 6H), 3.10(d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.66(d, $J=3.6$ Hz, 6H)

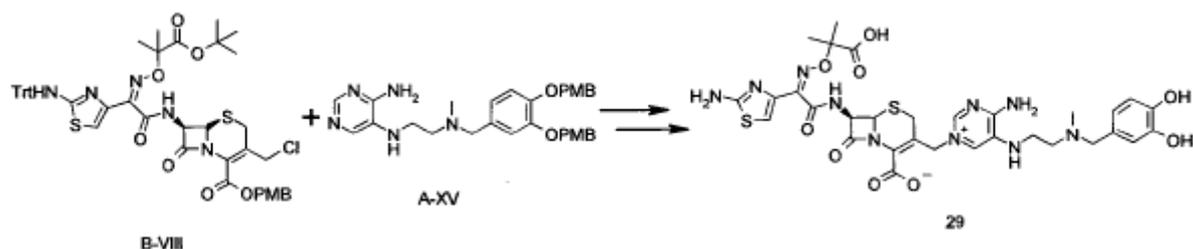
<Ejemplo 28> Compuesto 28



El compuesto 28 (17mg, 33%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 1 usando el compuesto B-VIII y el compuesto A-XIV.

5 ^1H RMN (600MHz, CD_3OD) δ 8.76(s, 1H), 8.66(s, 1H), 7.25(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.18(dd, $J=2.4\text{Hz}$, 8.4Hz, 1H), 7.04(s, 1H), 6.77(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.95(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H) 5.29 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 5.21(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.94(d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 3.69(m, 3H), 3.41(d, $J=18.6\text{Hz}$, 1H), 2.72(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.61(s, 6H)

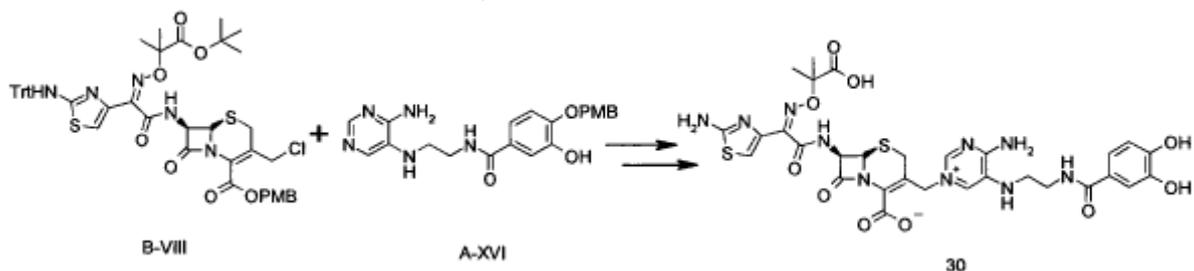
<Ejemplo 29> Compuesto 29



10 El compuesto 29 (42mg30%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 1 usando el compuesto B-VIII y el compuesto A-XV.

^1H RMN (600MHz, DMSO-d_6) $\delta =$ 9.62(br, 1H), 9.48(d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 9.23(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.23(br, 1H), 7.61(s, 1H), 7.37(br, 1H), 6.87(s, 1H), 6.79~6.74(m, 3H), 6.70(s, 1H), 6.17(br, 1H), 5.91(m, 1H), 5.18(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.06(br, 2H), 4.25(br, 2H), 4.10(br, 2H), 3.48(br, 2H), 3.34(br, 1H), 3.23(br, 1H), 2.71(s, 3H), 1.42(d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H)

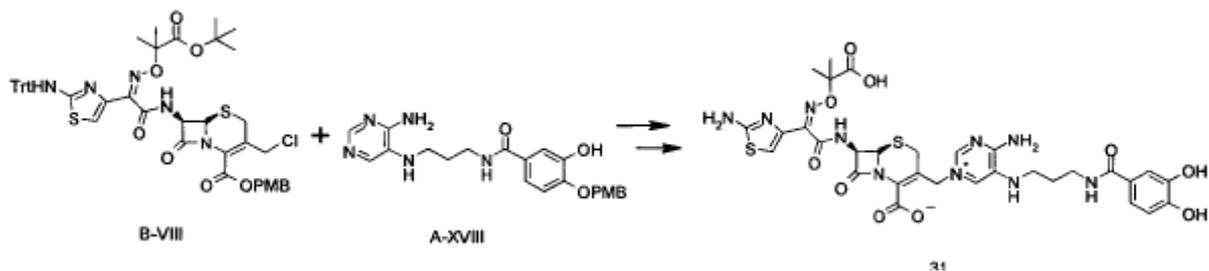
<Ejemplo 30> Compuesto 30



15 El compuesto 30 (12 mg, 14%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 1 usando el compuesto B-VIII y el compuesto A-XVI.

20 ^1H RMN (600MHz, DMSO-d_6) δ 9.51(br, 1H), 9.46(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.35(s, 1H), 8.25(t, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 8.13(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.35(br, 2H), 7.26(d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.15(dd, $J=2.4\text{Hz}$, 7.8Hz, 1H), 6.73(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.675(s, 1H), 5.94(br, 1H), 5.86(dd, $J=8.4\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 5.15(d, $J=5.4\text{Hz}$, 5.07(m, 2H), 3.5~3.34 (m, 4H), 3.18(m, 2H), 1.38(s, 3H), 1.36(s, 3H)

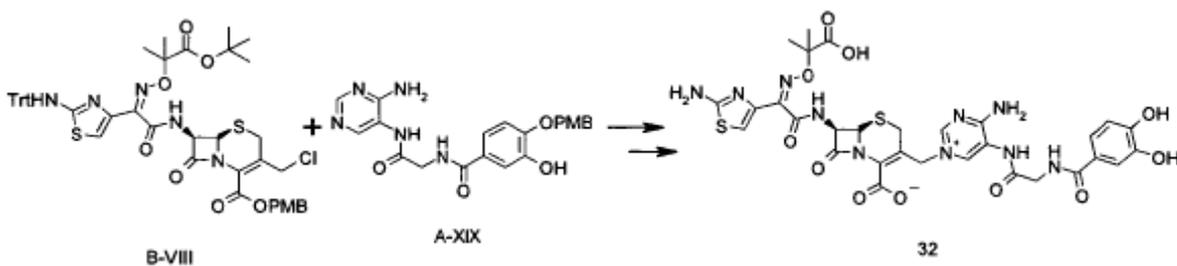
<Ejemplo 31> Compuesto 31



El compuesto 31 (10 mg, 16%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 1 usando el compuesto B-VIII y el compuesto A-XVIII.

- 5 ^1H RMN (600MHz, DMSO- d_6) δ 9.49(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 9.09(br, 1H) 8.38(s, 1H), 8.25(br, s) 8.25(t, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.54(s, 1H), 7.34(br, 2H), 7.27(d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.15(dd, $J = 1.8\text{Hz}$, 6.6Hz, 1H), 6.76(d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 6.71(s, 1H), 5.92(dd, $J = 4.8\text{Hz}$, 8.4Hz, 1H), 5.84(br, 1H), 5.19(d, $J = 4.8\text{Hz}$, 5.05(m, 2H), 3.5-3.32 (m, 4H), 3.07(m, 2H), 1.88(m, 2H), 1.42(s, 3H), 1.41(s, 3H)

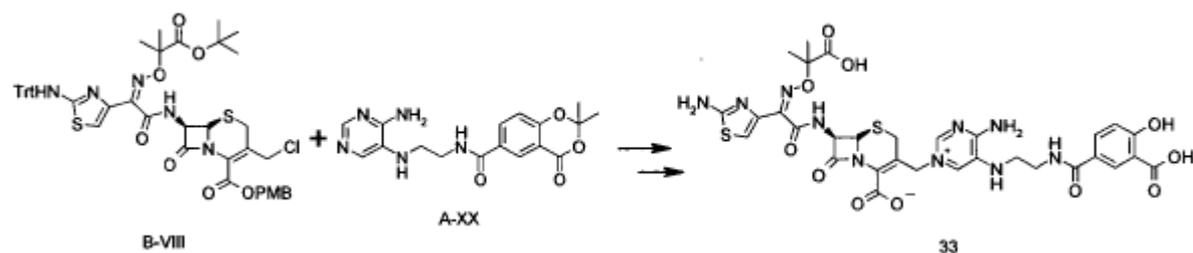
<Ejemplo 32> Compuesto 32



- 10 El compuesto 32 (65 mg, 24%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 1 usando el compuesto B-VIII y el compuesto A-XIX.

^1H RMN (600MHz, DMSO- d_6 + D₂O) δ 8.76(s, 1H), 8.73(s, 1H), 7.30(d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.25(dd, $J = 2.4\text{Hz}$, 8.4Hz, 1H), 6.83(dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 7.8Hz, 6.76(s, 1H), 5.90(4.2Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 5.14(d, $J = 15\text{Hz}$, 1H), 4.99(d, $J = 15\text{Hz}$, 1H), 4.08(s, 2H), 3.60(dd, $J = 18\text{Hz}$, 59.4Hz, 2H), 1.46(s, 3H), 1.44(s, 3H)

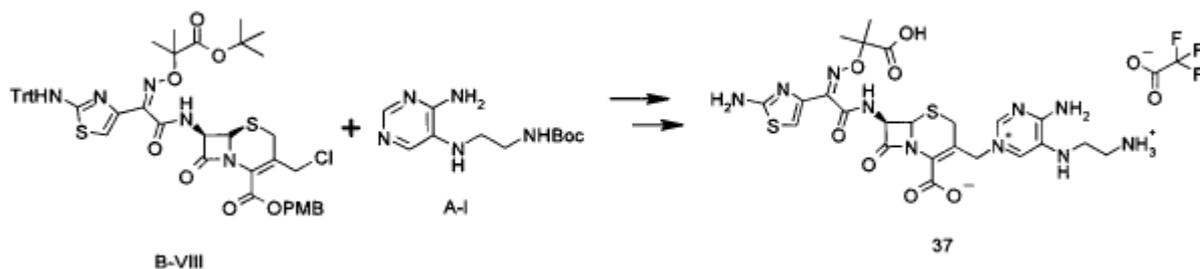
15 <Ejemplo 33> Compuesto 33



El compuesto 33 (15 mg, 12%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 1 usando el compuesto B-VIII y el compuesto A-XX.

- 20 ^1H RMN (600MHz, DMSO- d_6 + D₂O) δ 8.34 (s, 1H), 8.21(br, s, 1H) 7.77(d, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 7.73(s, 1H), 6.81(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.77(d, $J = 4.2\text{Hz}$, 1H), 5.10(d, $J = 4.2\text{Hz}$, 1H), 5.04~4.86(m, 2H), 3.55-3.20 (m, 6H), 1.39(s, 3H), 1.37(s, 3H)

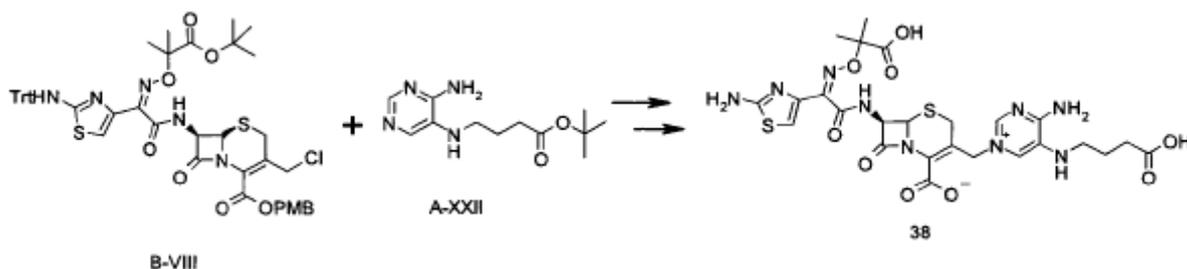
<Ejemplo 34> Compuesto 34



El compuesto 37 (19 mg, 31%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 1 usando el compuesto B-II y el compuesto A-I.

5 ^1H RMN (600MHz, CD_3OD) δ 8.43(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.04(s, 1H), 5.90(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.25~4.8(m, 3H), 3.70(d, $J = 18.6\text{Hz}$, 1H), 3.49(t, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 3.30~3.25(m, 3H), 1.62(s, 6H)

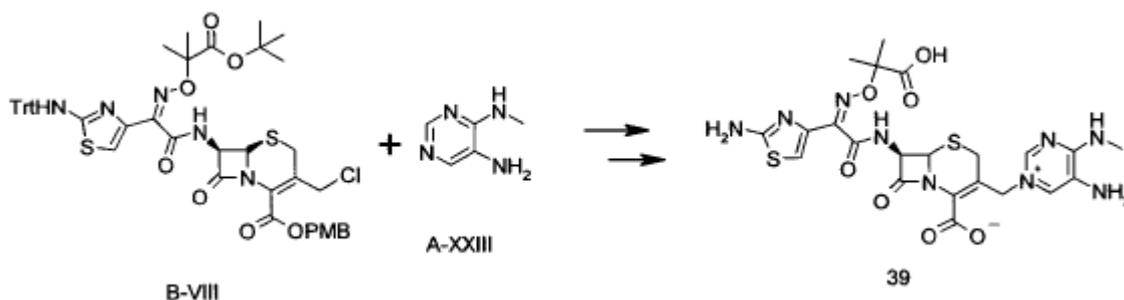
<Ejemplo 38> Compuesto 38



El compuesto 38 (7 mg, 9%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 1 usando el compuesto B-VIII y el compuesto A-XXII.

10 ^1H RMN (600MHz, CD_3OD) $\delta = 8.36(\text{s}, 1\text{H})$, 7.70(s, 1H), 7.04(s, 1H), 5.98(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.27~4.8(m, 3H), 3.70~3.50(m, 2H), 3.49(m, 2H), 2.45(m, 2H), 1.98(m, 2H), 1.62(s, 6H)

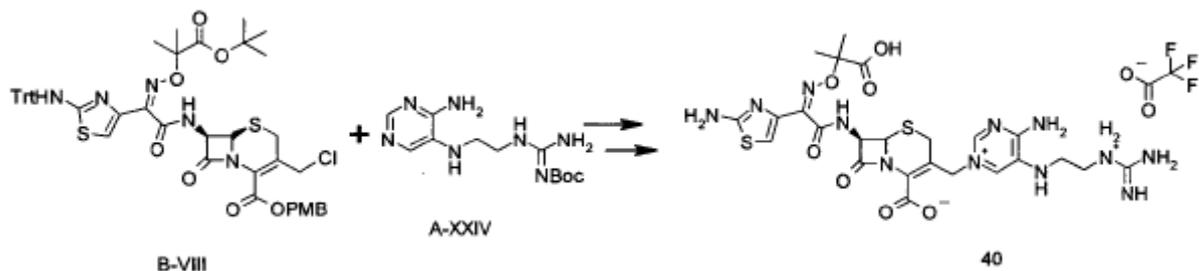
<Ejemplo 39> Compuesto 39



15 El compuesto 39 (2 mg, 2%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 1 usando el compuesto B-VIII y el compuesto A-XXIII.

^1H RMN (600MHz, CD_3OD) δ 8.42(d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.70(d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 6.99(s, 1H), 5.92(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.27~4.90(m, , 3H), 3.63(d, $J = 18\text{Hz}$, 1H), 3.34(d, $J = 18\text{Hz}$, 1H), 3.15(d, $J = 3.6\text{Hz}$, 3H), 1.62(s, 6H)

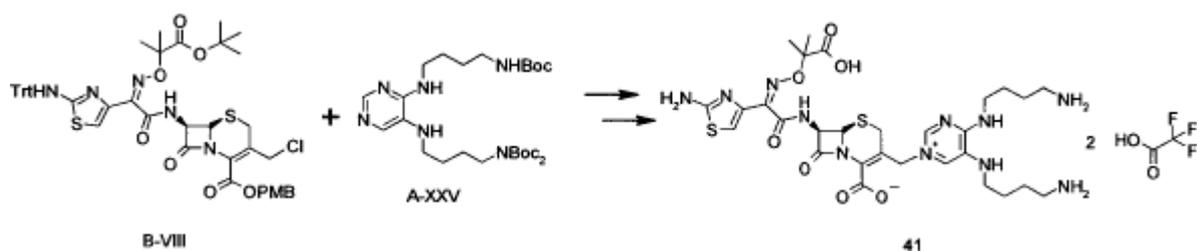
<Ejemplo 40> Compuesto 40



El compuesto 40 (12 mg, 18%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 1 usando el compuesto B-VIII y el compuesto A-XXIV.

¹H RMN (600MHz, CD₃OD) δ 8.41(d, *J* = 1.8Hz, 1H), 7.98(d, *J* = 1.8Hz, 1H), 7.03(s, 1H), 5.91(d, *J*=4.8Hz, 1H), 5.23~4.90 (m, , 3H), 3.68~3.37(m, 6H), 1.60(s, 6H)

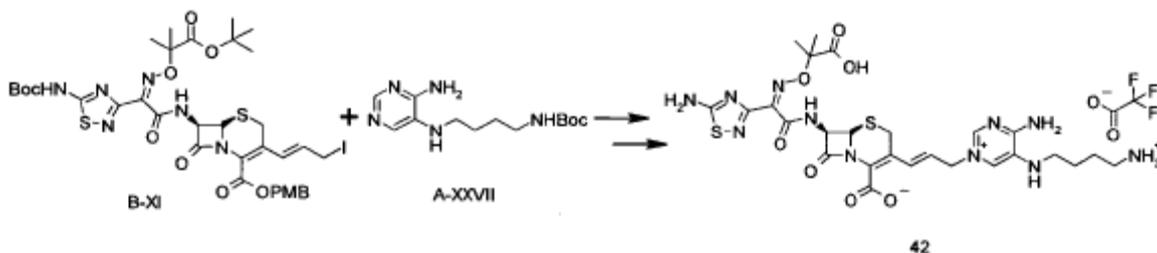
<Ejemplo 41> Compuesto 41



El compuesto 41 (70 mg, 40%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 1 usando el compuesto B-VIII y el compuesto A-XXVI.

¹H RMN (600MHz, DMSO-d₆+ D2O) δ 8.46(s, 1H), 7.49(s, 1H), 6.74(s, 1H), 5.90(d, *J*=4.2Hz, 1H), 5.20(d, *J*=4.8Hz, 1H), 5.10(q, *J*=15.6Hz, 2H), 3.62~3.40(m, 6H), 3.03(br, 2H), 2.83(br, 4H), 1.66~1.59(m, 8H), 1.44(s, 3H), 1.43(s, 3H)

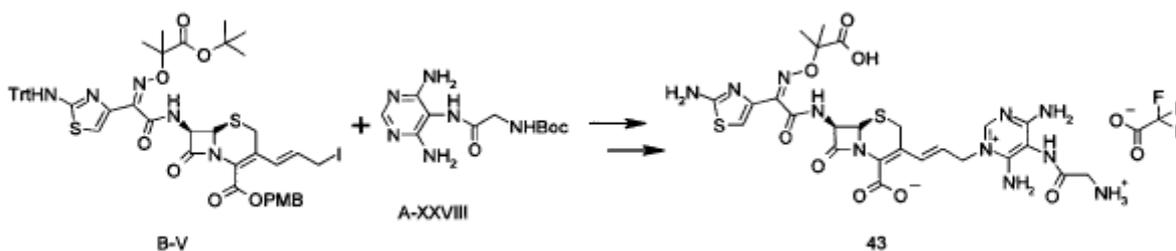
<Ejemplo 42> Compuesto 42



El compuesto 42(6.2 mg, 28%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 8, usando el compuesto B-XII y el compuesto A-XXVII.

¹H RMN (600MHz, CD₃OD) δ 8.26(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.09(d, *J*=16.2Hz, 1H), 6.25(m, 1H), 5.91(d, *J*=4.8Hz, 1H), 5.21(d, *J*=4.8Hz, 1H), 3.82(d, *J*=18Hz, 1H), 3.66(d, *J*=18Hz, 1H), 3.21(br, 2H), 2.99(br, 2H), 1.80(br, 4H), 1.62(s, 3H), 1.61(s, 3H)

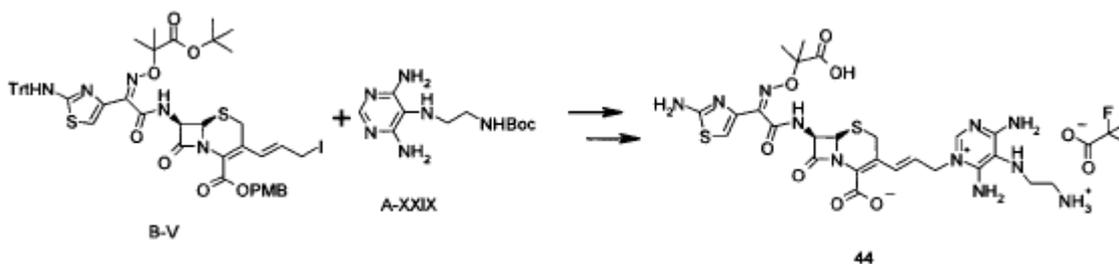
<Ejemplo 43> Compuesto 43



El compuesto 43 (38.7 mg, 38%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 8, usando el compuesto B-V y el compuesto A-XXVIII.

5 ^1H RMN (600MHz, CD_3OD) δ 8.25(s, 1H), 7.04(s, 1H), 6.16(m, 1H), 5.92(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.22(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.87(m, 2H), 3.98(s, 2H), 3.83(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.68(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 1.63(s, 3H), 1.61(s, 3H)

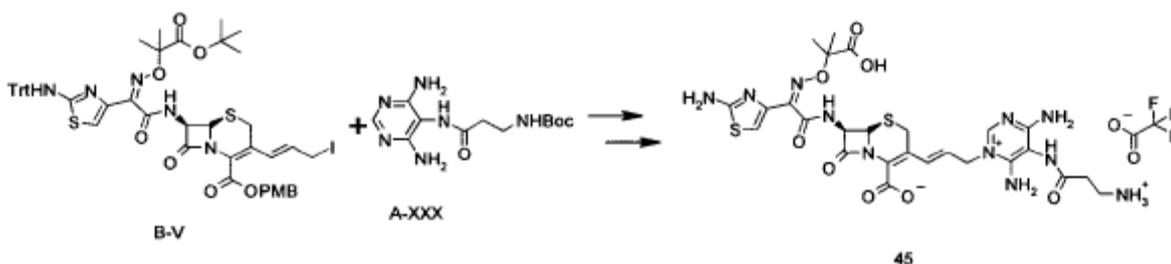
<Ejemplo 44> Compuesto 44



El compuesto 44 (11.4 mg, 13%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 8, usando el compuesto B-V y el compuesto A-XXIX.

10 ^1H RMN (600MHz, CD_3OD) δ 8.11(s, 1H), 7.00(s, 1H), 6.76(d, $J=16.8\text{Hz}$, 1H), 6.10(d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 5.87(br, 1H), 5.20(br, 1H), 4.88(m, 2H), 3.78(d, $J=17.4\text{Hz}$, 1H), 3.67(d, $J=16.8\text{Hz}$, 1H), 3.11(m, 4H), 1.62(s, 3H), 1.60(s, 3H)

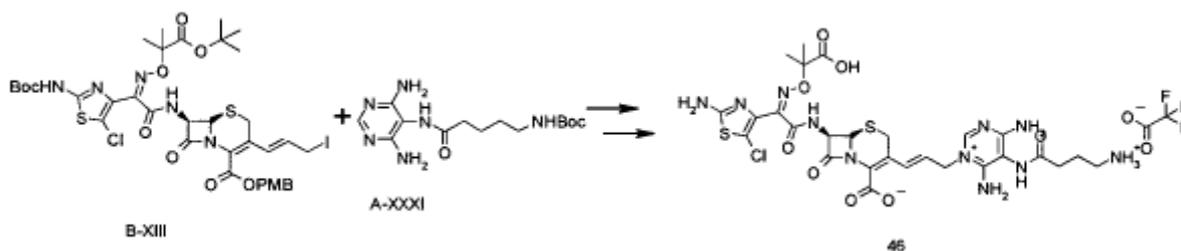
<Ejemplo 45> Compuesto 45



15 El compuesto 45 (30 mg, 30%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 8, usando el compuesto B-V El compuesto A-XXX.

^1H RMN (600MHz, CD_3OD) δ 8.23(s, 1H), 7.03(d, $J=16.8\text{Hz}$, 1H), 6.98(s, 1H), 6.13(m, 1H), 5.91(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 5.21(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.90(m, 2H), 3.81(d, $J=17.4\text{Hz}$, 1H), 3.66(d, $J=17.4\text{Hz}$, 1H), 3.29 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 2.93 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 1.62(s, 3H), 1.60(s, 3H)

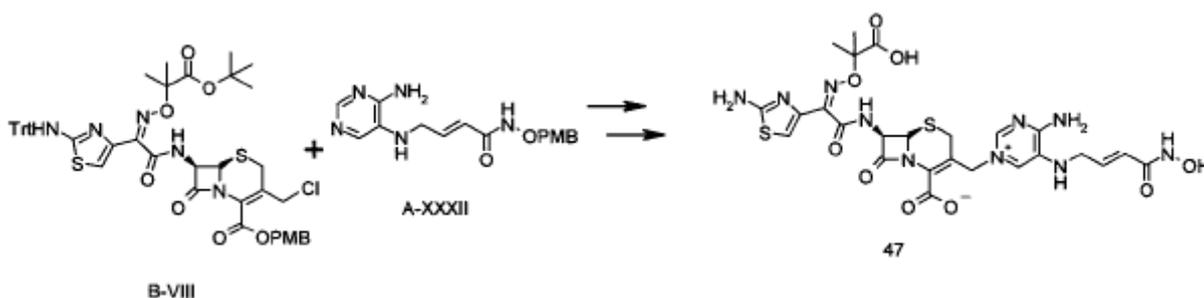
<Ejemplo 46> Compuesto 46



El compuesto 46 (20 mg, 18%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 8, usando el compuesto B-XIII y el compuesto A-XXXI.

5 ^1H RMN (600MHz, DMSO- d_6) δ 9.48(m, 1H), 8.93(bs, 1H), 8.36(s, 1H), 7.97(bs, 1H), 7.76(bs, 1H), 7.75(bs, 2H), 7.47(bs, 1H), 7.42(s, 1H), 6.92(d, $J = 16.2\text{Hz}$, 1H), 6.08(m, 1H), 5.80(m, 1H), 5.19(d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 4.82(m, 2H), 3.80(d, $J = 18.0\text{Hz}$, 1H), 3.55(d, $J = 18.0\text{Hz}$, 1H), 2.83(m, 2H), 2.44(m, 2H), 1.82(m, 2H), 1.48(s, 3H), 1.46(s, 3H)

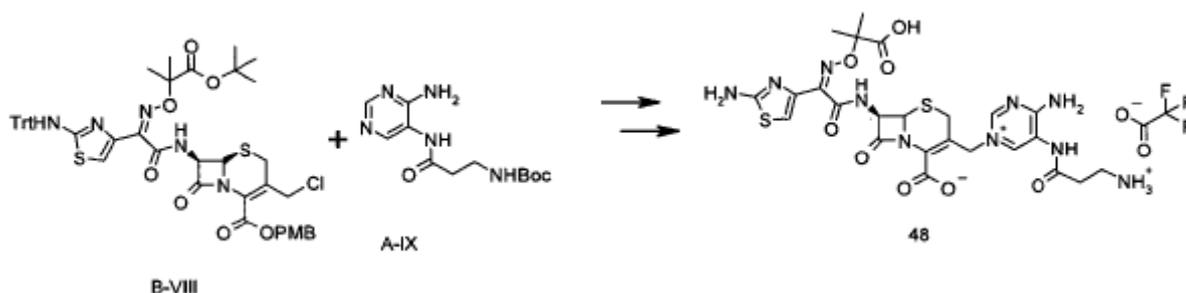
<Ejemplo 47> Compuesto 47



10 El compuesto 47 (1mg, 5%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 1 usando el compuesto B-V y el compuesto A-XXXII.

^1H RMN (600MHz, CD_3OD) $\delta =$ 8.37(s, 1H), 7.52(s, 1H), 6.98(s, 1H), 6.73(m, 1H), 6.01(m, 2H), 5.21~4.90(m, 3H), 3.98(m, 2H), 3.81(m, 2H), 1.58(s, 3H), 1.56(s, 3H)

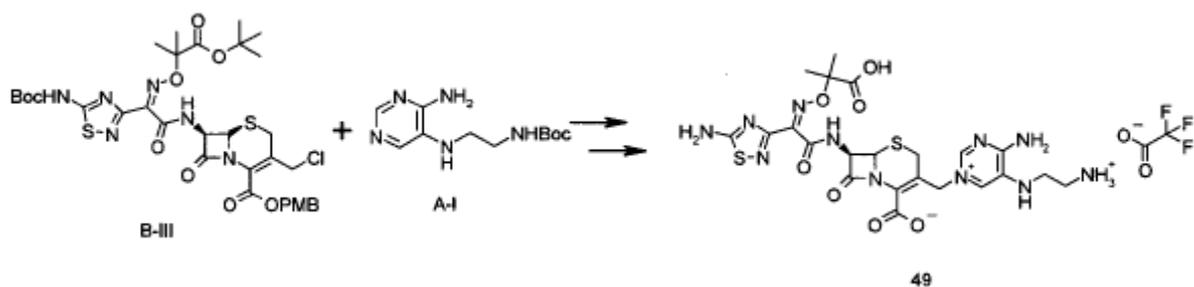
<Ejemplo 48> Compuesto 48



15 El compuesto 48 (52 mg, 58%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 1 usando el compuesto B-VIII y el compuesto A-IX.

^1H RMN (600MHz, CD_3OD) δ 8.89(d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 8.72(d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.07(s, 1H), 5.97(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 5.33~4.8(m, 3H), 3.71(d, $J = 18.6\text{Hz}$, 1H), 3.41(d, $J = 18.6\text{Hz}$, 1H), 3.26~2.91(m, 4H), 1.62(s, 6H)

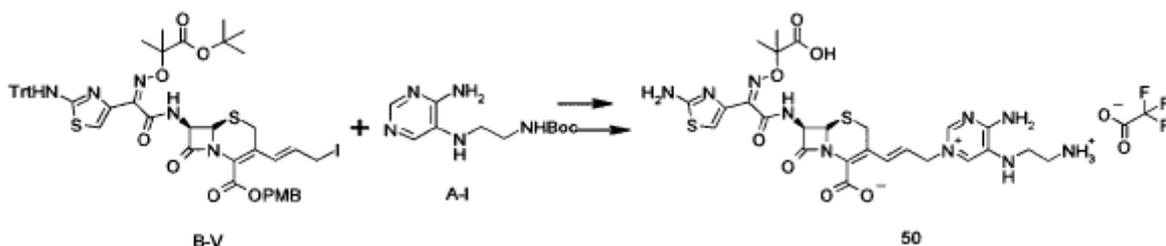
<Ejemplo 49> Compuesto 49



El compuesto 49 (8 mg, 9%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 1 usando el compuesto B-III y el compuesto A-I.

¹H RMN (600MHz, DMSO-d₆) δ 9.54(bs, 1H), 9.06(bs, 1H), 8.44(s, 1H), 8.21(bs, 3H), 7.56(s, 1H), 6.86(d, *J* = 16.2Hz, 1H), 6.29(bs, 1H), 6.05(m, 1H), 5.76(m, 1H), 5.13(d, *J* = 4.8Hz, 1H), 4.85(m, 2H), 3.66(d, *J* = 16.8Hz, 1H), 3.49(d, *J* = 17.4Hz, 1H), 3.02(m, 4H), 1.47(s, 3H), 1.46(s, 3H)

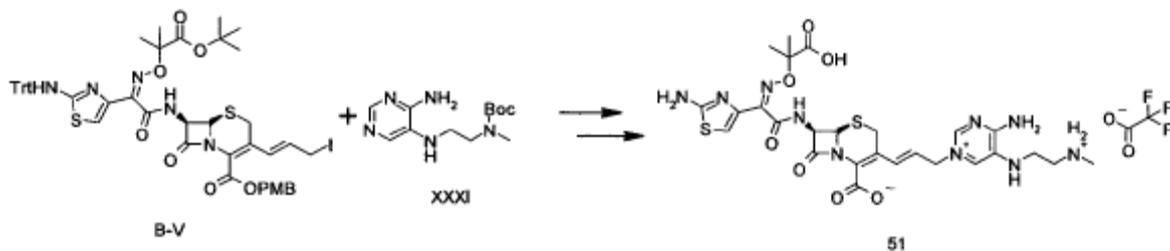
<Ejemplo 50> Compuesto 50



El compuesto 50 (3.5 mg, 7%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 1 usando el compuesto B-V y el compuesto A-I.

¹H RMN (600MHz, CD₃OD) δ 8.31(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.05(m, 2H), 6.22(m, 1H), 5.90(d, *J* = 4.8Hz, 1H), 5.19(d, *J* = 4.8Hz, 1H), 3.80(d, 17.4Hz 1H), 3.64(d, *J* = 17.4Hz, 1H), 3.52 (t, *J* = 6Hz, 2H), 3.24(t, *J* = 6Hz, 2H) 1.61(s, 3H), 1.59(s, 3H)

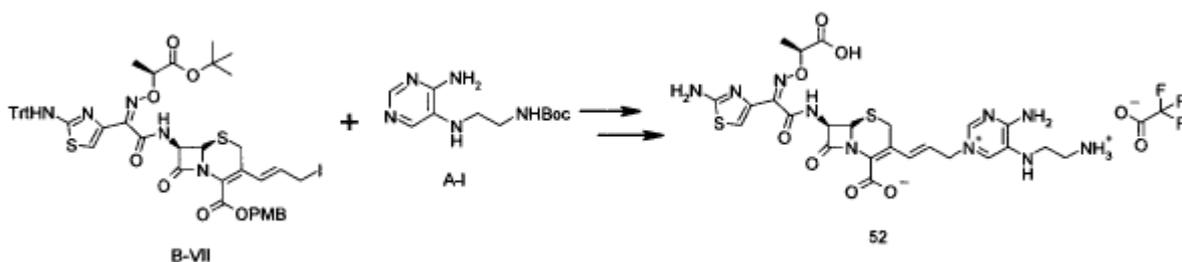
<Ejemplo 51> Compuesto 51



El compuesto 51 (48 mg, 60%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 8, usando el compuesto B-V y el compuesto XXXI.

¹H RMN (600MHz, CD₃OD) δ 8.33(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.11~7.06(m, 2H), 6.27(m, 1H), 5.92(d, *J*=4.8Hz, 1H), 5.23(d, *J*=4.8Hz, 1H), 4.93(m, 2H), 3.84(d, *J*=18Hz, 1H), 3.68(d, *J*=18Hz, 1H), 3.57(br, 2H), 3.31(m, 2H), 2.76(s, 3H), 1.64(s, 3H), 1.63(s, 3H)

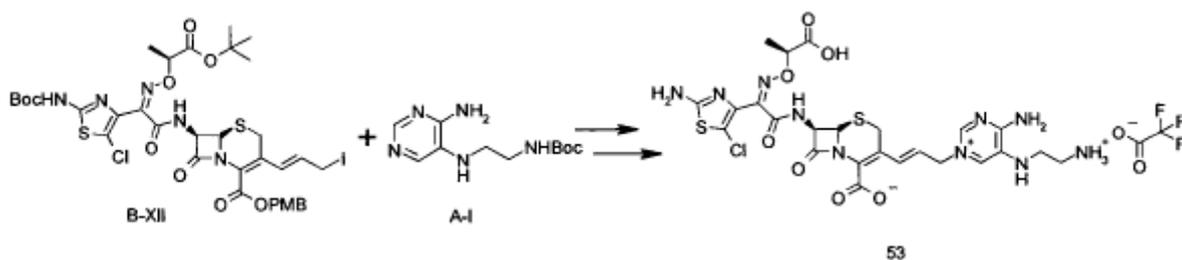
<Ejemplo 52> Compuesto 52



El compuesto 52 (18 mg, 30%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 8, usando el compuesto B-VII y el compuesto A-I.

5 ^1H RMN (600MHz, CD_3OD) δ 8.31(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.06(m, 2H), 6.22(m, 1H), 5.91(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 5.19(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.80(m, 1H), 3.80(d, 17.4Hz 1H), 3.65(d, $J = 17.4\text{Hz}$, 1H), 3.50 (t, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 3.24(t, $J = 6\text{Hz}$, 2H) 1.55(d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H)

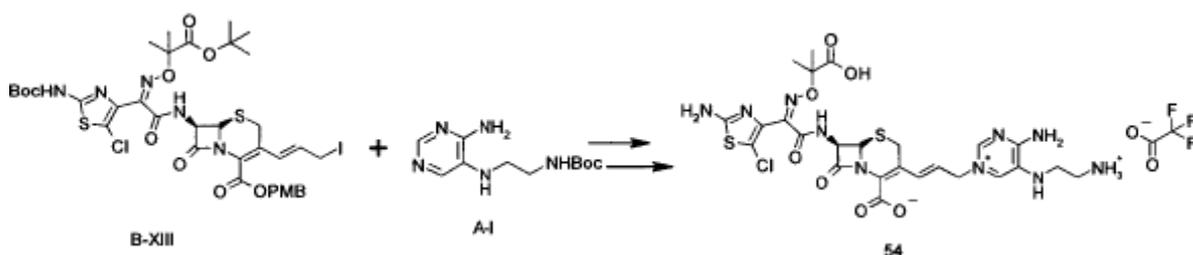
<Ejemplo 53> Compuesto 53



10 El compuesto 53 (30 mg, 33%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 8, usando el compuesto B-XII y el compuesto A-I.

^1H RMN (600MHz, DMSO-d_6) δ 9.53(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 9.11(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.87(s, 2H), 7.60(s, 1H), 7.42(s, 1H), 6.91(d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 6.26(m, 1H), 6.02(br, 1H), 5.84(dd, $J=4.8\text{Hz}$, 4.8Hz, 1H), 5.20(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.93(m, 2H), 4.63(q, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 3.81(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.58(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.32(m, 2H), 3.06(br, 2H), 1.43(d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)

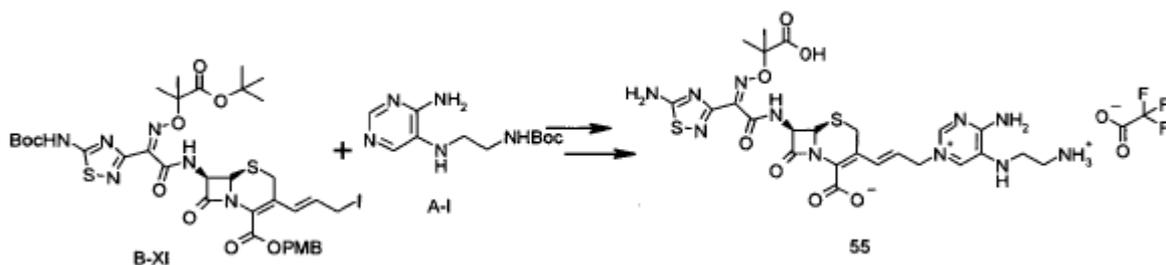
15 <Ejemplo 54> Compuesto 54



El compuesto 54 (29 mg, 30%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 8, usando el compuesto B-XIII y el compuesto A-I.

20 ^1H RMN (600MHz, DMSO-d_6) δ 11.77(t, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 11.04(bs, 1H), 10.91(bs, 1H), 9.45(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 9.00(bs, 1H), 8.42(s, 1H), 8.09(bs, 1H), 7.82(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.42(s, 1H), 6.90(d, $J = 16.2\text{Hz}$, 1H), 6.29(m, 1H), 6.05(t, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 5.82(dd, $J_1 = 8.4\text{Hz}$, $J_2 = 5.4\text{Hz}$, 1H), 5.20(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.88(m, 2H), 3.83(d, $J = 18.0\text{Hz}$, 1H), 3.58(m, 3H), 3.29(m, 2H), 1.47(s, 3H), 1.45(s, 3H)

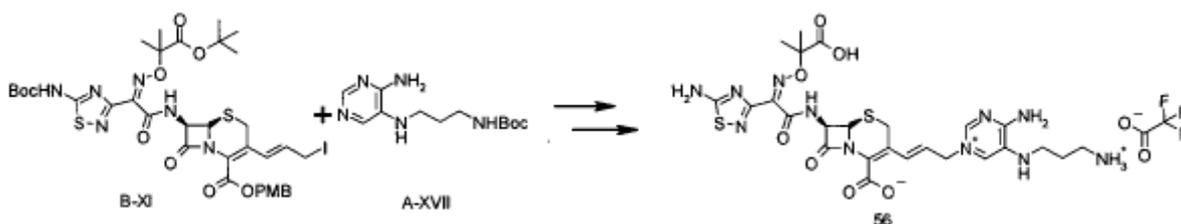
<Ejemplo 55> Compuesto 55



El compuesto 55 (26 mg, 29%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 8, usando el compuesto B-XI y el compuesto A-I.

5 ^1H RMN (600MHz, DMSO- d_6) δ 9.54(bs, 1H), 9.06(bs, 1H), 8.44(s, 1H), 8.21(bs, 3H), 7.56(s, 1H), 6.86(d, J = 16.2Hz, 1H), 6.29(bs, 1H), 6.05(m, 1H), 5.76(m, 1H), 5.13(d, J = 4.8Hz, 1H), 4.85(m, 2H), 3.66(d, J = 16.8Hz, 1H), 3.49(d, J = 17.4Hz, 1H), 3.02(m, 4H), 1.47(s, 3H), 1.46(s, 3H)

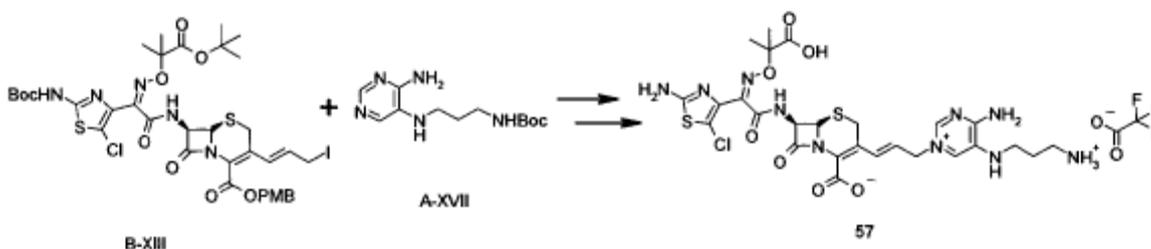
<Ejemplo 56> Compuesto 56



10 El compuesto 56 (38 mg, 32%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 8, usando el compuesto B-XI y el compuesto A-XVII.

^1H RMN (600MHz, DMSO- d_6) δ 9.48(d, J = 9.0Hz, 1H), 9.04(bs, 1H), 8.42(s, 1H), 8.21(bs, 3H), 7.57(s, 1H), 6.91(d, J = 16.2Hz, 1H), 6.14(m, 2H), 5.76(bs, 1H), 5.14(m, 1H), 4.84(bs, 1H), 3.53(m, 2H), 3.21(m, 2H), 2.90(m, 2H), 1.88(m, 2H), 1.46(s, 3H), 1.46(s, 3H)

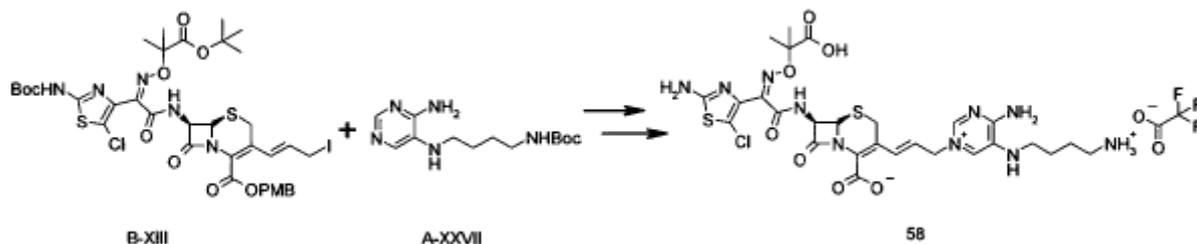
<Ejemplo 57> Compuesto 57



15 El compuesto 57 (30 mg, 25%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 8, usando el compuesto B-XIII y el compuesto A-XVI.

20 ^1H RMN (600MHz, DMSO- d_6) δ 9.41(m, 1H), 9.04(bs, 1H), 8.42(s, 1H), 8.22(bs, 2H), 7.58(bs, 1H), 7.42(s, 1H), 6.91(d, J = 15.6Hz, 1H), 6.13(m, 2H), 5.73(m, 1H), 5.13(m, 1H), 4.85(m, 2H), 3.52(m, 2H), 3.22(bs, 2H), 2.89(bs, 2H), 1.87(m, 2H), 1.48(s, 3H), 1.46(s, 3H)

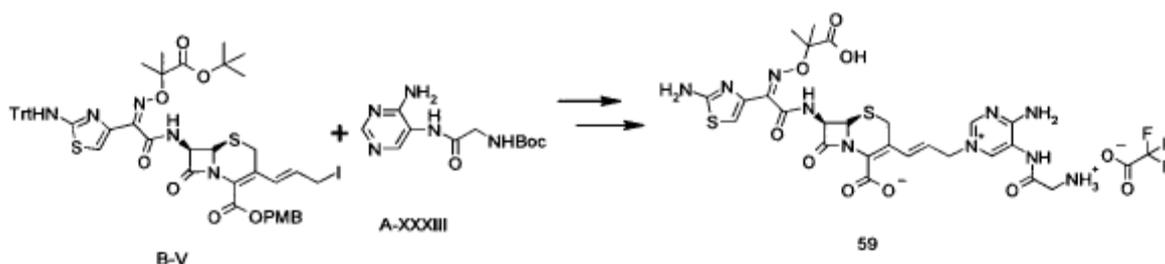
<Ejemplo 58> Compuesto 58



El compuesto 58 (9 mg, 24%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 8, usando el compuesto B-XIII y el compuesto A-XXVII.

5 ^1H RMN (600MHz, CD_3OD) δ 8.27(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.10(d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 6.27(m, 1H), 5.90(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.21(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.91(m, 2H), 3.85(d, $J=118.6\text{Hz}$, 1H), 3.66(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.21(br, 2H), 3.00(br, 2H), 1.80(br, 4H), 1.60(s, 3H), 1.59(s, 3H)

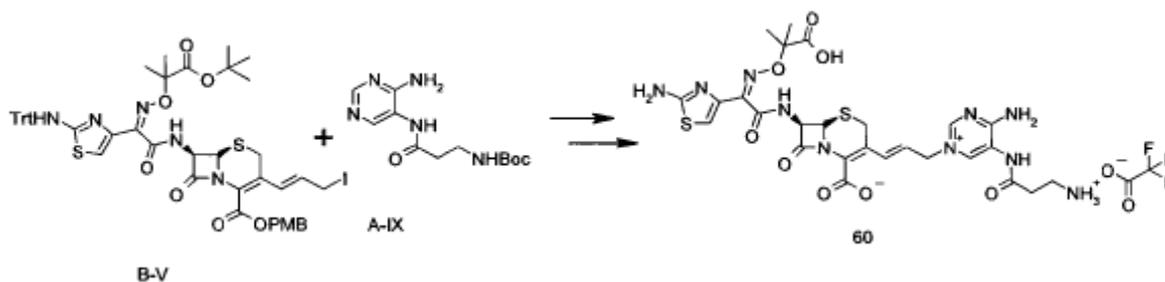
<Ejemplo 59> Compuesto 59



10 El compuesto 59 (47 mg, 49%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 8, usando el compuesto B-V y el compuesto A-XXXIII.

^1H RMN (600MHz, CD_3OD) δ 8.65(s, 1H), 8.60(s, 1H), 7.19(d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 6.97(s, 1H), 6.20(m, 1H), 5.92(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.21(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.93~4.83(m, 2H), 3.98(s, 2H), 3.80(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.66(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 1.62(s, 3H), 1.6(s, 3H)

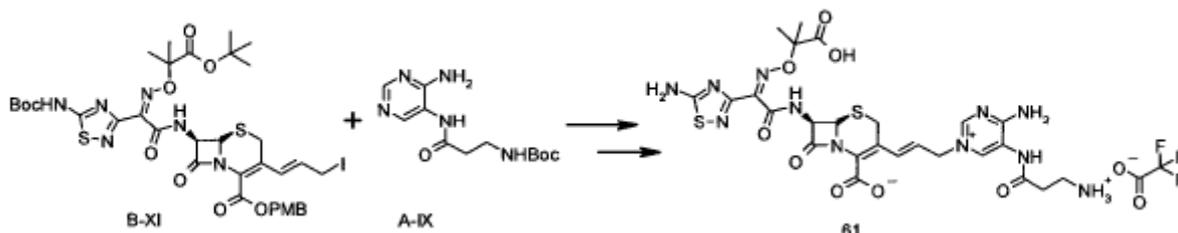
<Ejemplo 60> Compuesto 60



15 El compuesto 60 (49 mg, 53%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 8, usando el compuesto B-V y el compuesto A-IX.

20 ^1H RMN (600MHz, CD_3OD) δ 8.63(s, 1H), 8.62(s, 1H), 7.17(d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 6.97(s, 1H), 6.19(m, 1H), 5.92(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.22(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 4.92~4.8(m, 2H), 3.80(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.66(d, $J=17.4\text{Hz}$, 1H), 3.28(m, 2H), 2.91(t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 1.62(s, 3H), 1.60(s, 3H)

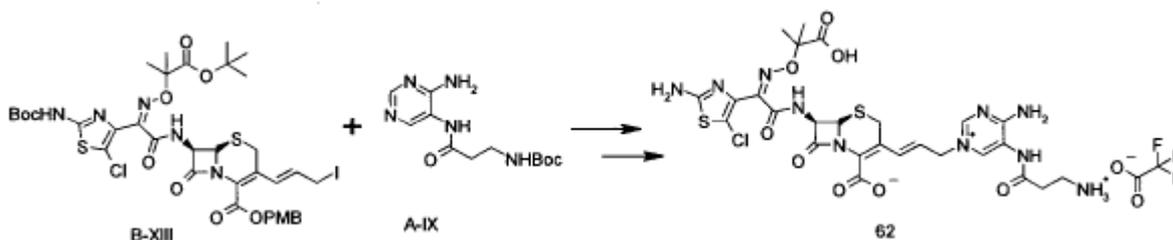
<Ejemplo 61> Compuesto 61



El compuesto 61 (6.8 mg, 10%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 8, usando el compuesto B-XI y el compuesto A-IX.

5 ^1H RMN (600MHz, CD_3OD) δ 8.62(s, 1H), 8.60(s, 1H), 7.23(d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 6.22(m, 1H), 5.92(d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 5.19(d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 4.91(m, 2H), 3.80(d, 17.4Hz 1H), 3.64(d, $J = 17.4$, 1H), 3.28(m, 2H), 2.90(t, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 1.60(s, 3H), 1.58(s, 3H)

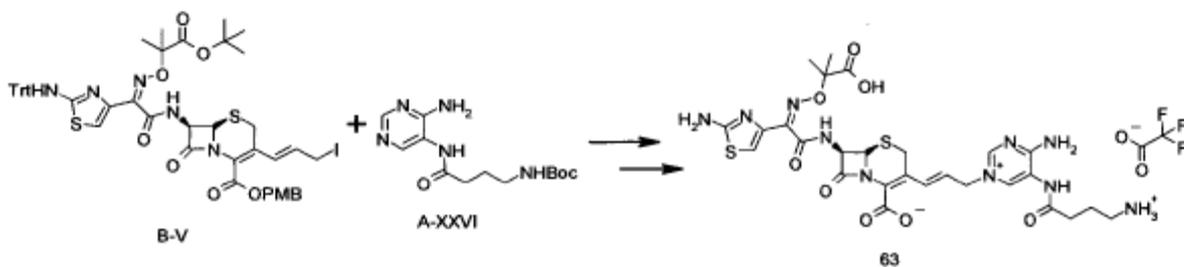
<Ejemplo 62> Compuesto 62



10 El compuesto 62 (11 mg, 13%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 8, usando el compuesto B-XIII y el compuesto A-IX.

^1H RMN (600MHz, CD_3OD) δ 8.45(s, 1H), 8.43(s, 1H), 7.09(d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 6.12(m, 1H), 5.87(d, $J=4.8$ Hz, 1H), 5.17(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 4.89(m, 2H), 3.74(d, $J=17.4\text{Hz}$ 1H), 3.61(d, $J=17.4\text{Hz}$, 1H), 3.30(m, 2H), 2.90(m, 2H), 1.59(s, 3H), 1.57(s, 3H)

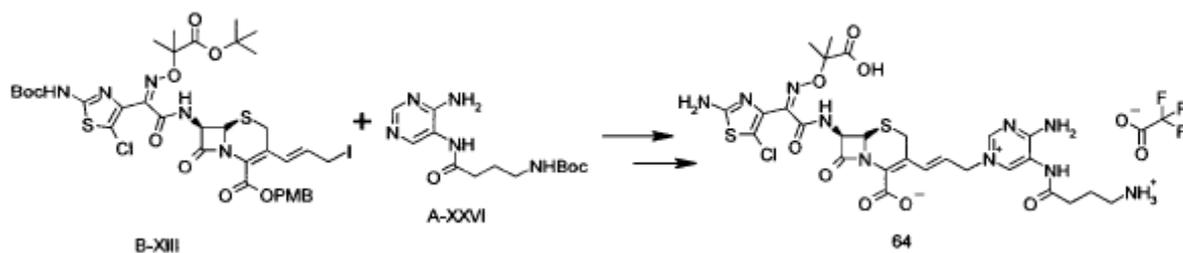
<Ejemplo 63> Compuesto 63



15 El compuesto 63 (46 mg, 57%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 8, usando el compuesto B-V y el compuesto A-XXVI.

20 ^1H RMN (600MHz, CD_3OD) δ 8.66(d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 8.61(d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.18(d, 15.6Hz, 1H), 6.96(s, 1H), 6.19(m, 1H), 5.92(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.22(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 4.91(m, 2H), 3.81(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.66(d, $J = 18\text{Hz}$, 1H), 3.04(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.66(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.04(m, 2H), 1.62(s, 3H), 1.60(s, 3H)

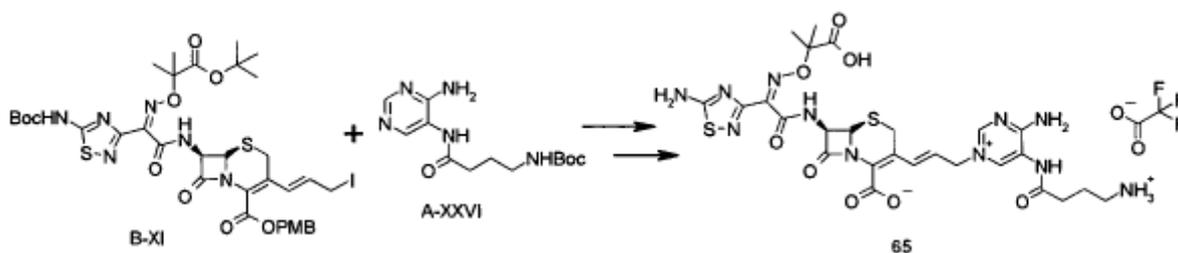
<Ejemplo 64> Compuesto 64



El compuesto 64 (12 mg, 14%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 8, usando el compuesto B-XIII y el compuesto A-XXVI.

5 ^1H RMN (600MHz, CD_3OD) δ 8.69(s, 1H), 8.59(s, 1H), 7.20(d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 6.24 (m, 1H), 5.92(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.21(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.93(m, 2H), 3.84(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.67(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.03(br, 2H), 2.66(br, 2H), 2.03(br, 2H), 1.60(s, 3H), 1.59(s, 3H)

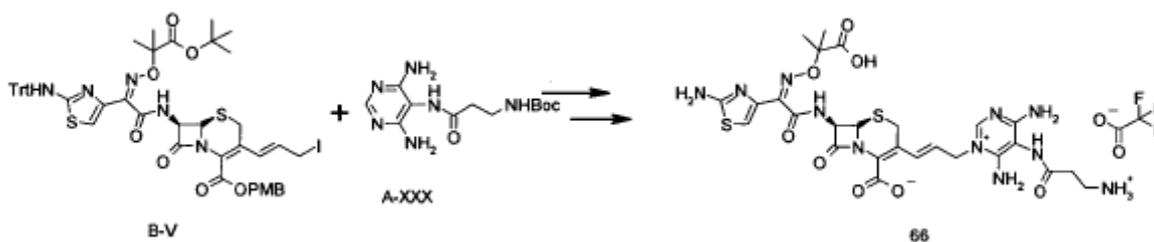
<Ejemplo 65> Compuesto 65



10 El compuesto 65 (39 mg, 48%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 8, usando el compuesto B-XI y el compuesto A-XXVI.

^1H RMN (600MHz, CD_3OD) δ 8.65(s, 1H), 8.61(s, 1H), 7.19(d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 6.22(m, 1H), 5.93(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.21(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.92(m, 2H), 3.82(d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 3.66(d, $J=17.4\text{Hz}$, 1H), 3.04(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.66(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.04(m, 2H), 1.62(s, 3H), 1.60(s, 3H)

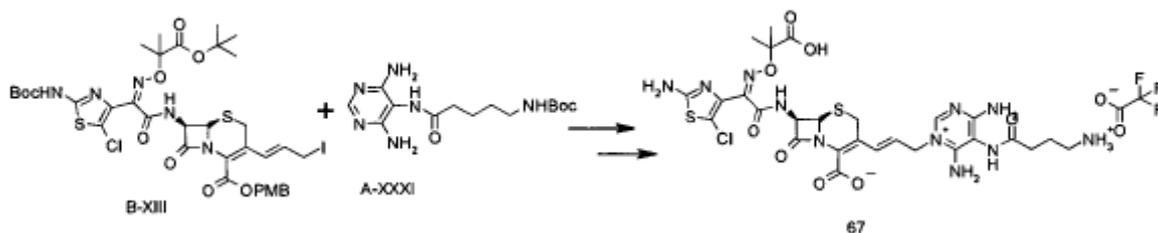
<Ejemplo 66> Compuesto 66



15 El compuesto 66 (30 mg, 32%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 8, usando el compuesto B-V y el compuesto A-XXX.

20 ^1H RMN (600MHz, CD_3OD) δ 8.23(s, 1H), 7.03(d, $J=16.8\text{Hz}$, 1H), 6.98(s, 1H), 6.13(m, 1H), 5.91(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 5.21(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.90(m, 2H), 3.81(d, $J=17.4\text{Hz}$, 1H), 3.66(d, $J=17.4\text{Hz}$, 1H), 3.29(t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 2.93(t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 1.62(s, 3H), 1.60(s, 3H)

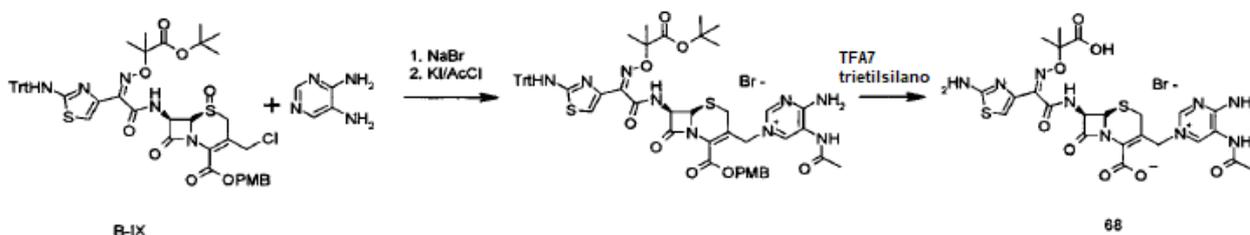
<Ejemplo 67> Compuesto 67



El compuesto 67 (20 mg, 18%) se preparó mediante un método similar al ejemplo 8, usando el compuesto B-XIII y el compuesto A-XXXI.

¹H RMN (600MHz, DMSO-d₆) δ 9.48(m, 1H), 8.93(bs, 1H), 8.36(s, 1H), 7.97(bs, 1H), 7.76(bs, 1H), 7.75(bs, 2H), 7.47(bs, 1H), 7.42(s, 1H), 6.92(d, *J* = 16.2Hz, 1H), 6.08 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 5.19(d, *J* = 4.8Hz, 1H), 4.82(m, 2H), 3.80(d, *J* = 18.0Hz, 1H), 3.55(d, *J* = 18.0Hz, 1H), 2.83(m, 2H), 2.44(m, 2H), 1.82(m, 2H), 1.48(s, 3H), 1.46(s, 3H)

<Ejemplo 68> Compuesto 68



Se disolvieron el compuesto B-IX (170 mg, 0.182 mmol) y 4,5-diaminopirimidina (20 mg, 0.182 mmol) en N, N dimetilformamida (1.5 mL) y se añadió bromuro de sodio (37.5 mg, 0.364 mmol). La solución resultante se agitó durante 9 horas a temperatura ambiente. Se añadieron yoduro de potasio (211 mg, 1.27 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 mL). A -40 °C, se añadió cloruro de acetilo (71 mg, 0.91 mmol) mientras se agitaba, y se agitó durante 5 minutos a la misma temperatura y se agitó adicionalmente durante 1 hora a 0 °C. Se añadió una solución acuosa de tiosulfato de sodio pentahidratado disuelto en solución salina (5 mL) a la solución resultante a 0 °C. El sólido obtenido de este modo se disolvió en cloruro de metileno (15 mL) y se aplicó a cromatografía en columna (MC : MeOH = 50 : 1 ~ 10 : 1) para producir un compuesto de sal cuaternaria (78 mg (42%).

El compuesto de sal cuaternaria (78 mg, 0.075 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (0.5 mL). Se añadieron secuencialmente trietilsilano (0.5 mL) y ácido trifluoroacético (1.5 mL). La solución resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se añadió isopropiléter (25 mL) a la solución resultante, creando un sólido. El sólido se filtró a presión reducida para producir el compuesto 68 (50 mg, 99%) (En el medio de la reacción, debido a cloruro de acetilo, se produjo acetilación en posición 5 de 4,5-diaminopirimidina).

¹H RMN (600MHz, CD₃OD) δ 8.79(d, *J* = 1.8Hz, 1H), 8.70(d, *J* = 1.8Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 6.00(d, *J*=4.8Hz, 1H) 5.32(d, *J* = 14.4Hz, 1H), 5.27(d, *J* = 4.8Hz, 1H), 4.8(d, *J* = 14.4Hz, 1H), 3.71(d, *J* = 18.6Hz, 1H), 3.44(d, *J* = 18Hz, 1H), 1.60(d, *J* = 1.2Hz, 6H)

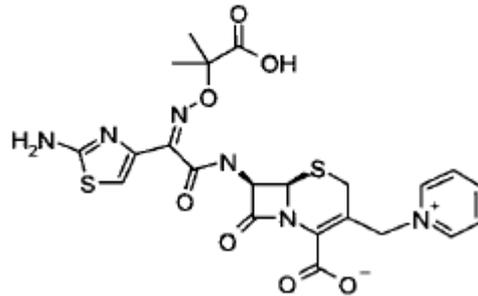
25 <Ejemplo de prueba 1> Prueba de actividad antibacteriana in vitro

Para evaluar la actividad antibacteriana de cada uno de los compuestos de los ejemplos 1 a 68, se realizó una prueba de actividad antibacteriana in vitro.

La actividad antibacteriana in vitro se evaluó midiendo MIC₉₀ (µg/mL) de cada uno de los compuestos de los ejemplos 1 a 68, que se define como la concentración más baja de un antibiótico que inhibirá el crecimiento visible del 90% de los microorganismos. después de la incubación en comparación con un grupo control al que no se trata el antibiótico. Los valores de MIC₉₀ se midieron mediante el método de microdilución en caldo desarrollado por the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (véase CLSI M7-A5, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically-Fifth Edition (2000):CLSI, Villanova, PA).

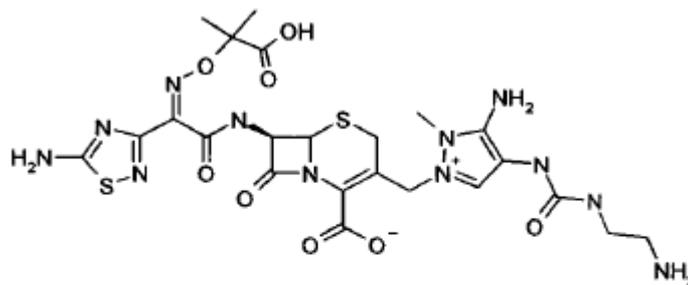
La ceftazidima (CAZ) representada por la fórmula B, CXA-101 representada por la fórmula C, y el Doripenem representado por la fórmula D se usaron como el compuesto de comparación. Los resultados de la prueba se muestran en las tablas 1 y 2.

[Fórmula B]



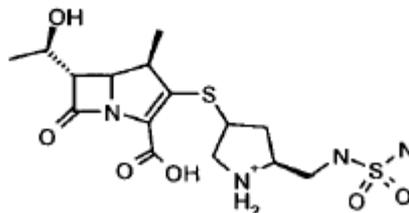
Ceftazidima

[Fórmula C]



CXA-101

[Fórmula D]



Doripenem

5 La ceftazidima representada por la fórmula B es un antibiótico de cefalosporina de tercera generación y se usa ampliamente contra *Pseudomonas aeruginosa*. CXA-101 representada por la fórmula C es un antibiótico de cefalosporina que se encuentra en ensayos clínicos de fase 2 por Cubist Pharmaceuticals, Inc. Doripenem representado por la fórmula D pertenece a un subgrupo de carbapenemas y es uno de los antibióticos más usados para tratar la infección por bacteria Gram-negativa farmacorresistente.

1) Prueba de bacterias

10 Se midió la actividad antibacteriana in vitro con respecto a los siguientes 19 aislados clínicos: *M. catarrhalis*; *P.aeruginosa* (5 cepas); *K.pneumoniae* (6 cepas); *A. baumannii* (3 cepas); *E. coli* (2 cepas); *A. calcoaceticus*; y *E.cloacae*. La tabla 1 muestra los resultados.

2) Preparación del compuesto de prueba

Los compuestos de prueba cada uno (los compuestos de derivados de cefalosporina preparados en los ejemplos 1 a 68) se disolvieron en DMSO a la concentración de 10,240 µg/mL, se diluyeron dos veces con DMSO y luego se diluyeron veinte veces con agua destilada esterilizada. La concentración final en la prueba de actividad antibacteriana estuvo en el rango de 0.0626 µg/mL a 128 µg/mL, y la concentración final de DMSO usada como adyuvante fue de 2.5% (V/V).

5

<Tabla > Actividad antibacteriana de los compuestos de fórmula I MIC₉₀, µg/mL)

	Bacterias de prueba	Compuestos derivados de la cefalosporina según la presente invención								
		1	2	3	4	5	6	7	8	CAZ
1	<i>M. catarrhalis</i>	1	1	2	0.25	0.25	2	2	0.5	<0.0625
2	<i>P. aeruginosa</i>	0.25	2	32	0.5	1	0.5	0.5	1	1
3	<i>P. aeruginosa</i>	1	16	0.5	0.5	4	2	1	4	32
4	<i>P. aeruginosa</i>	0.5	4	1	0.5	1	0.5	0.125	1	64
5	<i>P. aeruginosa</i>	0.25	4	0.125	1	1	0.5	0.125	0.5	4
6	<i>P. aeruginosa</i>	0.25	8	0.25	1	0.25	0.5	0.25	1	16
7	<i>K. pneumoniae</i>	2	4	1	2	2	4	2	1	1
8	<i>K. pneumoniae</i>	4			0.5	<0.0625	2	<0.0625	0.5	16
9	<i>K. pneumoniae</i>	0.125			0.5	1	0.5	4	<0.0625	32
10	<i>K. pneumoniae</i>	128			4	2	8	16	32	64
11	<i>K. pneumoniae</i>	0.5			1	0.5	0.125	<0.0625	0.25	32
12	<i>K. pneumoniae</i>	128	64	64	32	8	16	32	8	64
13	<i>A. baumannii</i>	4	4	2	64	16	32	4	8	4
14	<i>A. baumannii</i>	16	>128	>128	8	>128	>128	8	>128	>64
15	<i>A. baumannii</i>	32	>128	128	4	>128	>128	16	>128	>64
16	<i>A. calcoacetius</i>	0.5	2	0.25	2	2	2	1	2	1
17	<i>E. coli</i>	<0.0625	0.25	<0.0625	0.125	<0.0625	0.25	<0.0625	0.0625	0.5
18	<i>E. coli</i>	2	4	1	0.5	0.5	4	0.125	0.5	8
19	<i>E. cloacae</i>	2	>128	2	1	0.5	2	1	32	32

	Bacterias de prueba	Compuestos derivados de la cefalosporina según la presente invención								
		9	10	11	12	13	14	15	16	17
1	<i>M. catarrhalis</i>	0.5	0.5	0.25	1	2	0.25	0.25	1	0.125
2	<i>P. aeruginosa</i>	0.25	4	1	1	2	1	0.5	1	2
3	<i>P. aeruginosa</i>	0.25	4	4	2	8	2	1	2	2
4	<i>P. aeruginosa</i>	0.25	2	1	8	8	16	0.125	0.5	8
5	<i>P. aeruginosa</i>	<0.0625	1	0.5	1	2	0.25	0.5	0.25	8
6	<i>P. aeruginosa</i>	0.25	1	1	1	4	0.25	0.25	2	2
7	<i>K. pneumoniae</i>	0.125	2	0.5	2	2	2	8	8	4

ES 2 683 351 T3

8	<i>K.pneumoniae</i>	1	0.25	<0.0625	0.25	1	2	4	128	1
9	<i>K.pneumoniae</i>	0.125	<0.0625	<0.0625	0.25	1	0.5	0.25	2	4
10	<i>K.pneumoniae</i>	>128	32	>128	64	64	64	64	>128	32
11	<i>K.pneumoniae</i>	0.25	2	<0.0625	<0.0625	1	0.5	2	32	1
12	<i>K.pneumoniae</i>	64	8	8	8	8	8	128	128	32
13	<i>A.baumannii</i>	0.5	8	4	4	8	2	128	2	16
14	<i>A.baumannii</i>	>128	>128	>128	>128	>128	>128	8	>128	4
15	<i>A.baumannii</i>	>128	>128	>128	>128	128	8	2	32	2
16	<i>A.calcoacetius</i>	0.5	2	1	1	2	0.25	0.5	0.25	0.5
17	<i>E.coli</i>	<0.0625	0.125	0.125	0.25	1	0.25	2	1	1
18	<i>E.coli</i>	1	0.5	0.125	0.25	2	1	16	4	4
19	<i>E.cloacae</i>	2	0.5	64	4	8	64	32	16	2

	Bacterias de prueba	Compuestos derivados de la cefalosporina según la presente invención								
		18	19	20	21	22	23	24	25	26
1	<i>M.catarrhalis</i>	0.5	1	0.5	0.125	0.5	0.25	<0.0625	<0.0625	<0.0625
2	<i>P.aeruginosa</i>	1	2	4	4	2	1	0.25	0.25	0.25
3	<i>P.aeruginosa</i>	2	2	1	4	2	2	0.5	0.5	0.5
4	<i>P.aeruginosa</i>	0.25	0.5	2	32	1	0.25	<0.0625	<0.0625	<0.0625
5	<i>P.aeruginosa</i>	2	0.5	4	8	2	0.5	0.25	<0.0625	<0.0625
6	<i>P.aeruginosa</i>	0.25	2	1	2	0.5	1	0.25	0.25	0.25
7	<i>K.pneumoniae</i>	16	16	8	4	16	1	0.5	0.25	0.5
8	<i>K.pneumoniae</i>	8	64	2	2	8	<0.0625	<0.0625	<0.0625	0.125
9	<i>K.pneumoniae</i>	4	1	0.5	2	1	<0.0625	<0.0625	<0.0625	<0.0625
10	<i>K.pneumoniae</i>	64	>128	16	8	64	64	2	>128	0.5
11	<i>K.pneumoniae</i>	4	16	1	2	2	<0.0625	0.125	<0.0625	<0.0625
12	<i>K.pneumoniae</i>	128	128	64	16	128	4	4	16	4
13	<i>A.baumannii</i>	128	4	16	16	128	4	2	0.5	2
14	<i>A.baumannii</i>	8	16	32	8	16	>128	32	128	16
15	<i>A.baumannii</i>	2	8	2	2	2	>128	16	8	2
16	<i>A.calcoacetius</i>	1	0.5	1	1	0.5	1	0.5	0.25	0.5
17	<i>E.coli</i>	2	1	0.25	0.5	2	<0.0625	<0.0625	<0.0625	<0.0625
18	<i>E.coli</i>	16	16	8	4	32	<0.0625	<0.0625	<0.0625	<0.0625
19	<i>E.cloacae</i>	64	128	8	16	32	2	0.5	1	0.125

	Bacterias de prueba	Compuestos derivados de la cefalosporina según la presente invención									
		27	28	29	30	31	32	33	34	35	47
1	<i>M.catarrhalis</i>	0.25	8			1	0.25	2	1	<0.0625	0.25
2	<i>P.aeruginosa</i>	1	32	2	1	1	2	64	32	2	8
3	<i>P.aeruginosa</i>	4	16	8	0.5	4	4	128	1	2	128
4	<i>P.aeruginosa</i>	2	8	2	2	1	4	>128	2	0.25	64

5	<i>P.aeruginosa</i>	2	16	4	0.5	2	4	128	0.5	1	32
6	<i>P.aeruginosa</i>	1	4	4	0.5	1	0.5	>128	0.5	1	128
7	<i>K.pneumoniae</i>	2	8	8	0.5	8	1	16	0.25	2	4
8	<i>K.pneumoniae</i>										
9	<i>K.pneumoniae</i>										
10	<i>K.pneumoniae</i>										
11	<i>K.pneumoniae</i>										
12	<i>K.pneumoniae</i>	32	64	16	16	32	64	128	128	16	32
13	<i>A.baumannii</i>	16	8	8	1	4	1	128	2	4	16
14	<i>A.baumannii</i>	>128	>128	32	>128	32	32	>128	128	4	>128
15	<i>A.baumannii</i>	>128	16	32	128	64	16	>128	128	2	128
16	<i>A.calcoacetius</i>	4	1	4	1	1	0.5	128	0.5	0.5	8
17	<i>E.coli</i>	1	>128	2	0.125	0.25	<0.0625	16	<0.0625	<0.0625	>128
18	<i>E.coli</i>	2	8	2	2	8	8	64	1	1	16
19	<i>E.cloacae</i>	16	128	8	4	16	128	>128	16	0.5	128

	Bacterias de prueba	Compuestos derivados de la cefalosporina según la presente invención									
		36	37	38	39	40	41	42	43	44	
1	<i>M.catarrhalis</i>						0.125	<0.0625	<0.0625	<0.0625	
2	<i>P.aeruginosa</i>	8	4	32	8	4	4	2	4	8	
3	<i>P.aeruginosa</i>	64	8	128	128	16	16	32	16	32	
4	<i>P.aeruginosa</i>	>128	16	>128	128	8	8	16	32	16	
5	<i>P.aeruginosa</i>	16	4	64	32	8	4	8	16	16	
6	<i>P.aeruginosa</i>				4	32	128	>128	>128	128	
7	<i>K.pneumoniae</i>	0.5	8	4	1	16	4	0.5	0.5	0.5	
8	<i>K.pneumoniae</i>						2	8	1	1	
9	<i>K.pneumoniae</i>						2	0.5	0.5	0.5	
10	<i>K.pneumoniae</i>						8	>128	32	32	
11	<i>K.pneumoniae</i>						2	1	0.5	1	
12	<i>K.pneumoniae</i>	16	16	64	8	8	2	2	1	1	
13	<i>A.baumannii</i>	64	4	128	8	2	32	2	32	16	
14	<i>A.baumannii</i>	>128	128	>128	>128	128	32	64	>128	>128	
15	<i>A.baumannii</i>	>128	64	>128	>128	128	32	64	>128	>128	
16	<i>A.calcoacetius</i>	2	1	16	8	0.25	1	0.5	4	1	
17	<i>E.coli</i>	0.5	4	8	1	4	1	0.125	0.25	0.25	
18	<i>E.coli</i>	16	4	16	16	8	1	0.5	0.5	0.5	
19	<i>E.cloacae</i>	>128	16	>128	128	32	4	16	0.5	0.5	

	Bacterias de prueba	Compuestos derivados de la cefalosporina según la presente invención									
		45	46	48	49	50	51	52	53	54	
1	<i>M.catarrhalis</i>	<0.0625	<0.0625			<0.0625	<0.0625	<0.0625	<0.0625	<0.0625	
2	<i>P.aeruginosa</i>	4	4	8	2	2	2	0.5	1	2	
3	<i>P.aeruginosa</i>	16	32	16	16	8	32	4	8	16	
4	<i>P.aeruginosa</i>	16	16	64	8	8	32	16	8	4	
5	<i>P.aeruginosa</i>	8	16	8	4	4	4	2	8	4	
6	<i>P.aeruginosa</i>	>128	>128		>128	64	64	32	32	64	
7	<i>K.pneumoniae</i>	0.5	2	4	8	0.25	0.5	<0.0625	1	1	

8	<i>K.pneumoniae</i>	0.5	8			0.5	0.5	4	1	1
9	<i>K.pneumoniae</i>	0.5	4			0.25	0.25	1	1	0.5
10	<i>K.pneumoniae</i>	16	8			16	32	128	2	2
11	<i>K.pneumoniae</i>	0.5	2			0.125	0.5	4	2	1
12	<i>K.pneumoniae</i>	1	4	16	32	0.25	0.5	8	2	1
13	<i>A.baumannii</i>	16	64	8	8	4	8	1	8	4
14	<i>A.baumannii</i>	>128	64	128	64	64	>128	>128	64	128
15	<i>A.baumannii</i>	>128	64	128	64	128	128	>128	64	32
16	<i>A.calcoacetius</i>	2	4	0.5	2	0.5	0.5	1	2	1
17	<i>E.coli</i>	0.25	0.5	2	4	0.125	0.125	<0.0625	0.25	0.25
18	<i>E.coli</i>	0.25	2	2	8	<0.0625	0.125	<0.0625	1	0.5
19	<i>E.cloacae</i>	0.25	32	128	32	8	32	8	4	4

	Bacterias de prueba	Compuestos derivados de la cefalosporina según la presente invención								
		55	56	57	58	59	60	61	62	63
1	<i>M.catarrhalis</i>	<0.0625	<0.0625	<0.0625	<0.0625	<0.0625	<0.0625	<0.0625	<0.0625	<0.0625
2	<i>P.aeruginosa</i>	1	2	0.5	8	4	2	2	4	2
3	<i>P.aeruginosa</i>	8	16	16	32	32	16	32	16	16
4	<i>P.aeruginosa</i>	4	8	8	32	64	32	32	8	32
5	<i>P.aeruginosa</i>	1	8	4	16	16	8	2	8	4
6	<i>P.aeruginosa</i>	>128	64	>128	>128	128	64	>128	64	128
7	<i>K.pneumoniae</i>	<0.0625	2	0.25	2	0.25	0.25	0.25	1	0.25
8	<i>K.pneumoniae</i>	2	1	1	8	2	1	16	1	1
9	<i>K.pneumoniae</i>	0.125	1	0.25	2	1	0.5	1	0.5	0.5
10	<i>K.pneumoniae</i>	128	2	128	8	128	64	>128	1	32
11	<i>K.pneumoniae</i>	0.25	1	0.5	4	1	0.5	2	1	1
12	<i>K.pneumoniae</i>	0.5	2	1	4	2	0.5	4	1	1
13	<i>A.baumannii</i>	0.5	4	1	32	16	8	128	16	8
14	<i>A.baumannii</i>	64	32	64	32	>128	>128	128	32	128
15	<i>A.baumannii</i>	64	16	64	64	>128	128	128	32	128
16	<i>A.calcoacetius</i>	0.125	1	0.5	4	2	1	1	1	1
17	<i>E.coli</i>	<0.0625	0.5	0.125	0.5	0.25	0.125	0.125	0.5	0.125
18	<i>E.coli</i>	<0.0625	1	0.125	2	0.5	0.25	0.125	0.5	0.25
19	<i>E.cloacae</i>	8	4	8	8	0.5	0.5	16	4	16

	Bacterias de prueba	Compuestos derivados de la cefalosporina según la presente invención				
		64	65	66	67	68
1	<i>M.catarrhalis</i>	<0.0625	<0.0625	<0.0625	<0.0625	
2	<i>P.aeruginosa</i>	4	2	4	4	4
3	<i>P.aeruginosa</i>	32	32	16	32	16
4	<i>P.aeruginosa</i>	16	32	16	16	128
5	<i>P.aeruginosa</i>	8	4	8	16	4
6	<i>P.aeruginosa</i>	128	>128	>128	>128	
7	<i>K.pneumoniae</i>	2	0.25	0.5	2	1
8	<i>K.pneumoniae</i>	2	16	0.5	8	
9	<i>K.pneumoniae</i>	1	1	0.5	4	
10	<i>K.pneumoniae</i>	8	>128	16	8	
11	<i>K.pneumoniae</i>	2	2	0.5	2	

12	<i>K.pneumoniae</i>	2	2	1	4	32
13	<i>A.baumannii</i>	16	64	16	64	8
14	<i>A.baumannii</i>	32	64	>128	64	128
15	<i>A.baumannii</i>	32	64	>128	64	128
16	<i>A.calcoacetius</i>	1	0.5	2	4	1
17	<i>E.coli</i>	0.5	<0.0625	0.25	0.5	0.5
18	<i>E.coli</i>	1	0.125	0.25	2	8
19	<i>E.cloacae</i>	8	32	0.25	32	128

1: *M. catarrhalis* 2524 2: *P. aeruginosa* 1912E, 3: *P. aeruginosa* 6065Y, 4: *P. aeruginosa* 37, 5: *P. aeruginosa* 40, 6: *P. aeruginosa* 43, 7: *K. pneumoniae* 2011E, 8: *K. pneumoniae* β9, 9: *K. pneumoniae* β10, 10: *K. pneumoniae* β11, 11: *K. pneumoniae* β13, 12: *K. pneumoniae* β14, 13: *A. baumannii*46, 14: *A. baumannii*49, 15: *A. baumannii*52, 16: *A. calcoaceticus* ATCC15473, 17: *E. coli* AG100, 18: *E. coli* β4, 19:*E. cloacae* β19

5 Como se muestra en la tabla 1, las actividades antibacterianas de los compuestos con un grupo sideróforo fueron significativamente mayores que las de los compuestos sin un grupo sideróforo. Las actividades antibacterianas variaron dependiendo del tipo de grupo sideróforo y el sitio en el que se introduce el grupo. La actividad antibacteriana se vio muy afectada por el sitio al que se introduce el grupo.

10 Para los compuestos 4, 8, 11 y 26, que presentaron actividad antibacteriana mejorada significativamente mediante la introducción de un grupo sideróforo, se evaluó la actividad antibacteriana con respecto a la bacteria Gram-negativa representativa farmacorresistente: *P.aeruginosa* (16 aislados clínicos), *K.pneumoniae* (38 aislamientos clínicos), *A.baumannii* (6 aislamientos clínicos). La actividad antibacteriana de los cuatro compuestos se comparó con la de los compuestos de comparación, que se muestran en la tabla 2.

Los valores numéricos en la tabla 2 representan el número de aislados clínicos que mostraron los respectivos valores de MIC.

<Tabla 2> Actividad antibacteriana en bacterias representativas (MIC₉₀, µg/mL)

<i>P. aeruginosa</i> (N=16)											
MIC(µg/mL)	>16	16	8	4	2	1	0.5	0.25	0.125	0.0625	<0.0625
Ceftazidima	11	1	1	2	1						
CXA-101	7		1	4	4						
Doripenem	9	5	1	1							
Compuesto 4	3		1	1	2	1	2	5		1	
Compuesto 8	3		1	3	2	2	2	1	2		
Compuesto 11	2	1	2	3	2	2	3		1		
Compuesto 26	3		1	3	2	1	3	2		1	
<i>A. baumannii</i> (N=6)											

MIC(µg/mL)	>16	16	8	4	2	1	0.5	0.25	0.125	0.0625	<0.0625
Ceftazidima	6										
CXA-101	6										
Doripenem	5	1									
<i>A. baumannii</i> (N=6)											
Compuesto 4	3				2				1		
Compuesto 8	5						1				
Compuesto 11	5				1						
Compuesto 26	3		2				1				
<i>K. pneumoniae</i> (N=38)											
MIC (µg/mL)	>16	16	8	4	2	1	0.5	0.25	0.125	0.0625	<0.0625
Ceftazidima	32	3		1			2				
CXA-101	35	1			1		1				
Doripenem		2	4		5	6	5	3	6	1	6
Compuesto 4	26	2	3	2	3	1		1			
Compuesto 8	35		1					1			1
Compuesto 11	35		1		1		1				
Compuesto 26	22	4	4		1	3		1			1

5 Como se muestra en la tabla 2, los derivados de cefalosporina según la presente invención que tienen un grupo sideróforo presentaron espectro antibacteriano superior en comparación con los compuestos de comparación, Ceftazidima, CXA-101 y Doripenem, y presentaron una excelente actividad contra, en particular, *P. aeruginosa*, lo que sugiere que tienen un gran potencial para ser usados para tratar la infección por bacteria Gram-negativa farmacorresistente.

<Ejemplo de prueba 2> Prueba de eficacia farmacéutica in vivo

10 La eficacia farmacéutica de los compuestos de derivados de cefalosporina según la presente invención se evaluó en un modelo de ratón infectado de cuerpo completo. Las tablas 3 y 4 muestran la tasa de supervivencia y valores de ED₅₀ para los dos compuestos con excelente actividad antibacteriana con respecto a un ratón infectado por una bacteria sensible a los medicamentos y una bacteria farmacorresistente.

Animales de prueba: ratón ICR macho de 3 semanas, peso 18 ~ 22 g; 5 ratones/grupo.

15 Condiciones de laboratorio: temperatura de 23 ± 2 °C; humedad del 55 ± 20%. Método de administración: Inducir infección de cuerpo completo por solución bacteriana seguida de inyección subcutánea (0.2 mL) después de 1 hora y 4 horas.

20 Método de prueba: Las bacterias cultivadas se diluyeron con NaCl al 0.9% para preparar una solución bacteriana con una concentración que es de 5 a 10 veces la concentración inhibitoria mínima (MIC). 0.5 mL de solución bacteriana fueron inyectados a través de la cavidad abdominal para inducir la infección de cuerpo completo. Los compuestos de prueba se administraron en cuatro cantidades diferentes, que se diseñaron considerando los valores MIC in vitro de las bacterias de prueba. Después de 1 hora y 4 horas, las cuatro cantidades diferentes de los

compuestos de prueba se administraron por vía subcutánea. Las tasas de supervivencia se midieron durante cuatro días y los valores de ED₅₀ se calcularon según el método Probit.

<Tabla 3> Eficacia en ratón infectado por *P. aeruginosa* sensible a ceftazidima

Bacteria de infección: <i>P. aeruginosa</i> 1912E (2 x 10 ⁶ CFU/ratón)								
	Ceftazidima				Compuesto 8			
Cantidad administrada (mg/kg)	20	10	5	2.5	20	10	5	2.5
Tasa de supervivencia	100%	100%	80%	40%	100%	100%	80%	60%
ED ₅₀ (mg/kg)	2.50				1.25			
(95% sd)	(0.74~8.49)				(0.09~17.5)			

5

<Tabla 4> Eficacia en ratón infectado por *P. aeruginosa* resistente a ceftazidima

	Ceftazidima				Doripenem				Compuesto 4			
Cantidad administrada (mg/kg)	40	20	10	5	40	20	10	5	40	20	10	5
Tasa de supervivencia	20%	20%	20%	0%	80%	20%	20%	0%	100%	80%	40%	40%
ED ₅₀ (mg/kg)	640				28				10			
(95% sd)	(0.12~3290000)				(13.8~57.8)				(3.97~25.2)			
Bacteria de infección: <i>P. aeruginosa</i> R1023 (2 x 10 ⁶ CFU/ratón)												

10

Para los ratones infectados de cuerpo completo por las bacterias sensibles a los fármacos, la eficacia farmacéutica del compuesto 8 fue similar a la del compuesto de comparación, Ceftazidima. Para los ratones infectados de cuerpo completo por las bacterias resistentes a los fármacos, la eficacia farmacéutica del compuesto 4 fue mucho mayor que la de Ceftazidima y mayor que la del Doripenem que se sabe que es el mejor agente de tratamiento contra *P. aeruginosa*.

15

Como se muestra en los resultados, los compuestos según la presente invención mostraron una eficacia farmacéutica superior in vitro e in vivo y la mantuvieron incluso en caso de que se introdujera sideróforo. En el caso del catecol, un sideróforo típico, se informó que la eficacia farmacéutica in vivo se redujo drásticamente por la catecol O-metil transferasa (COMT). Por otro lado, los compuestos según la presente invención no mostraron tal disminución. Sugiere que los presentes compuestos son capaces de usarse como un agente de tratamiento contra bacterias resistentes a fármacos que se sabe que son difíciles de tratar.

<Ejemplo de prueba 3> Estudio de farmacocinética

20

Para los presentes compuestos con una eficacia farmacéutica superior, se evaluaron los valores de PK en un modelo de rata. La tabla 5 muestra los resultados de dos compuestos representativos.

Animales de prueba: rata SD de 9 semanas, peso 290 ~ 310 g; 3 ratas/punto de tiempo de la muestra

Condiciones de laboratorio: temperatura de 21 ± 2 °C; humedad de 50 ± 20%

Método de administración: inyección de solución del compuesto de prueba a través de la vena de la cola (IV)

25

Método de prueba: se tomaron muestras de sangre de la vena yugular en un período de tiempo predeterminado durante 24 horas después de la administración, se separó el plasma y se cuantificó usando LC-MS/MS.

<Tabla 5> Resultados de la prueba farmacocinética

	Compuesto 4	Compuesto 8
	IV única (10 mg/kg) rata	IV única (10 mg/kg) rata
AUC (mg*h/l)	40.28	59.60
AUC _{norm} (kg*h/l)	4.03	5.46
CL (l/h/kg)	0.25	0.18
V _{ss} (l/kg)	0.20	0.09
C _{max} (mg/l)	75.80	196.13
C _{max, norm} (kg/l)	7.58	19.61
t _{max} (h)	0.02	0.02
t _{1/2} (h)	0.62	0.87

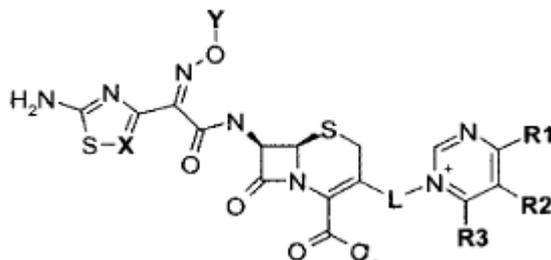
Como se muestra en la tabla anterior, los derivados de cefalosporina según la presente invención mantuvieron una mayor concentración en sangre y presentaron un perfil farmacocinético excelente, por lo que se pueden usar como un antibiótico prometedor.

5

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de cefalosporina representado por la fórmula química 1, un hidrato del mismo, un solvato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula química 1]



5 en la que X es CR, N o C sustituido por Cl (C-Cl);

Y es alquilo C₁-C₂, CH(CH₃)CO₂H o C(CH₃)₂CO₂H;

L es CH₂ o CH = CHCH₂;

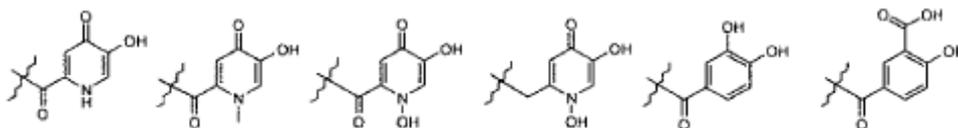
R₁ es NH₂, THR₁₁ o NH(CH₂)_mNR₁₁R₁₂;

R₂ es NHR₂₁, NH(CH₂)_nCOOH, NH(CH₂)_nNR₂₁R₂₂ o NHC(=O)(CH₂)_nNR₂₁R₂₂; y

10 R₃ es hidrógeno o NH₂,

en la que R es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R₁₁ y R₂₁ son independientemente un grupo seleccionado del grupo que consiste en:

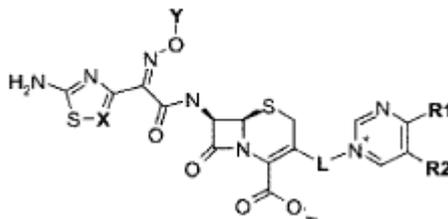


R₁₂ y R₂₂ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₂; y

15 m y n son independientemente un número entero de 1 a 6.

2. El derivado de cefalosporina de la reivindicación 1, que está representado por la fórmula química 2, un hidrato del mismo, un solvato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula química 2]



en la que X es CR, N o C sustituido por Cl (C-Cl);

20 Y es alquilo C₁-C₂, CH(CH₃)CO₂H o C(CH₃)₂CO₂H;

L es CH₂ o CH = CHCH₂;

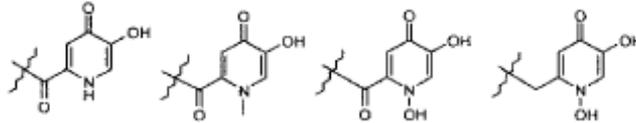
R₁ es NH₂, NHR₁₁ o NH(CH₂)_mNR₁₁R₁₂; y

R₂ es NHR₂₁, NH(CH₂)_nNR₂₁R₂₂ o NHC(=O)(CH₂)_nNR₂₁R₂₂,

en la que R es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R₁₁ y R₂₁ son independientemente un grupo seleccionado del grupo que consiste en:

5



R₁₂ y R₂₂ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₂; y

m y n son independientemente un número entero de 1 a 6.

3. El derivado de cefalosporina de la reivindicación 2, un hidrato del mismo, un solvato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

10 en el que X es CR, N o C sustituido por Cl (C-Cl);

Y es CH(CH₃)CO₂H o C(CH₃)₂CO₂H;

L es CH₂ o CH = CHCH₂;

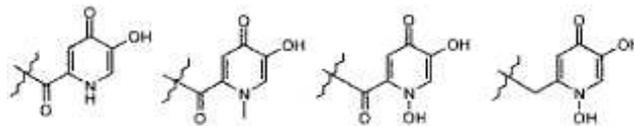
R₁ es NH₂ o NH(CH₂)_mNH₂;

R₂ es NHR₂₁, NH(CH₂)_nNR₂₁ o NHC(=O)(CH₂)_nNR₂₁; y

15 R₃ es hidrógeno,

en el que R es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

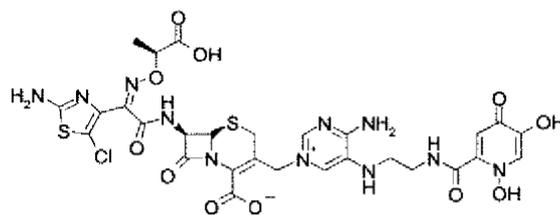
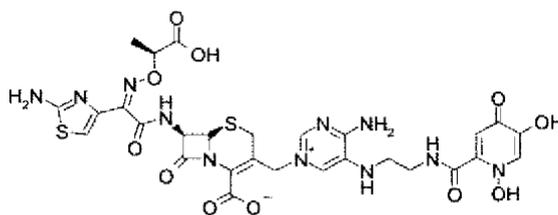
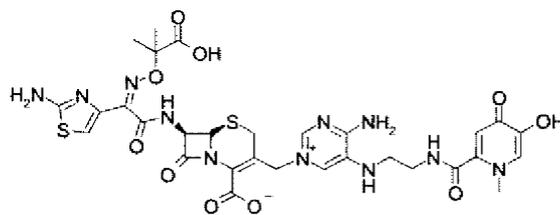
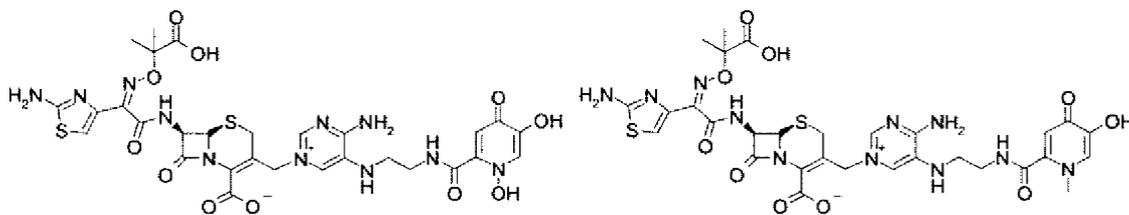
R₂₁ es un grupo seleccionado del grupo que consiste en:



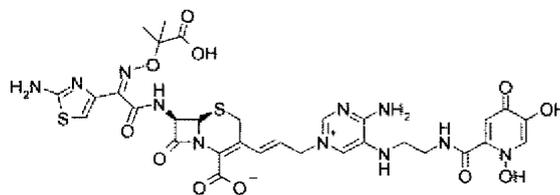
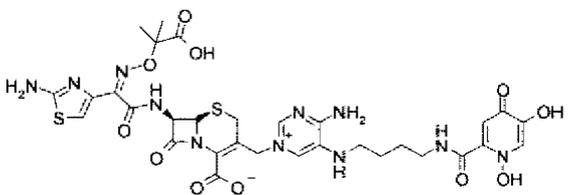
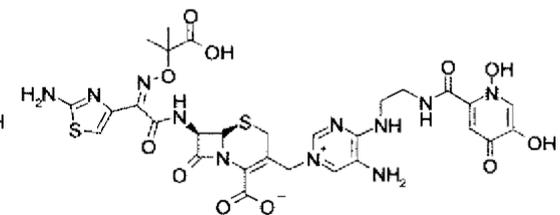
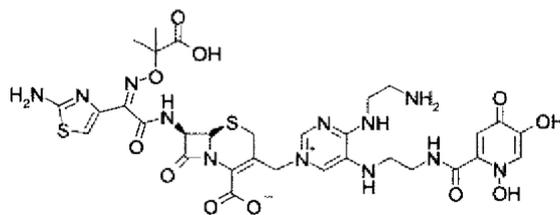
y

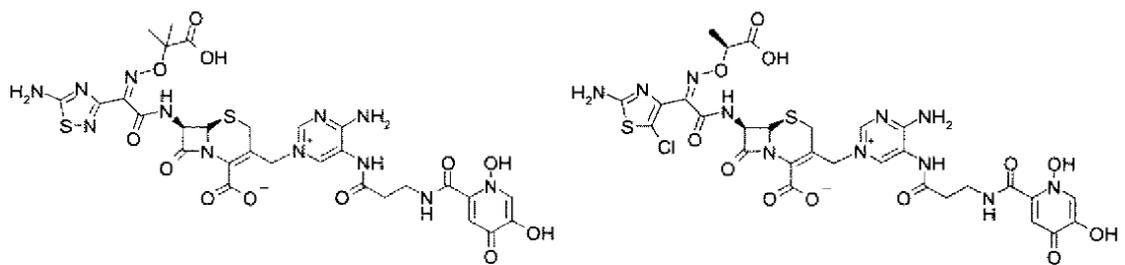
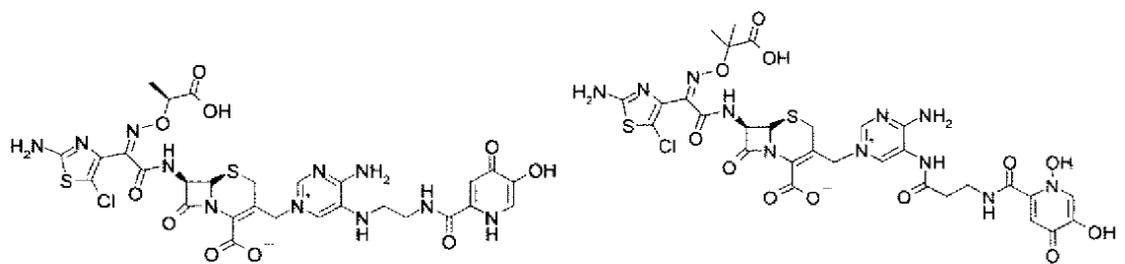
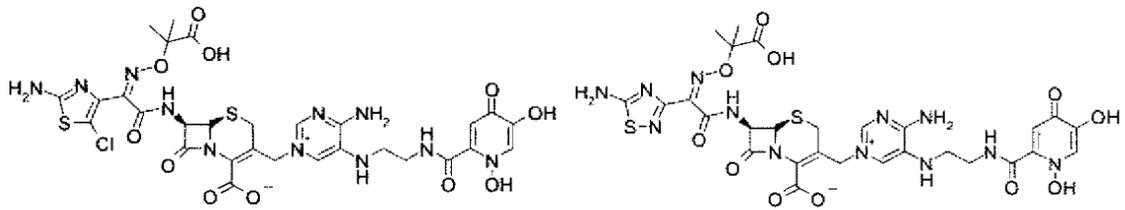
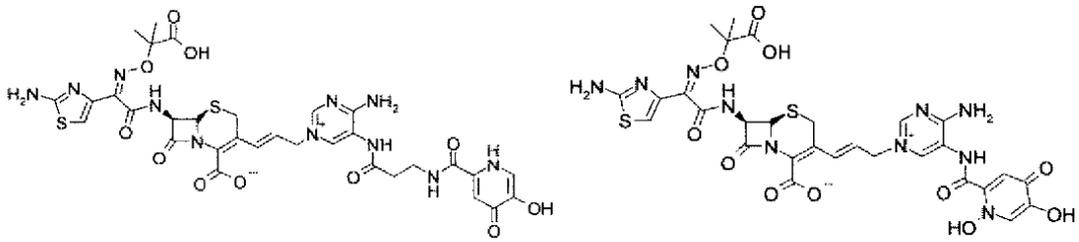
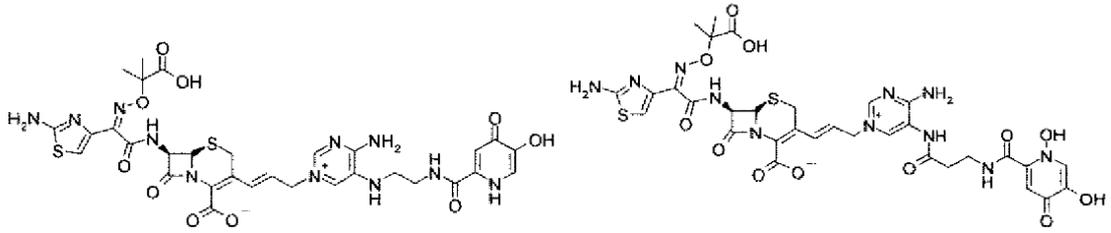
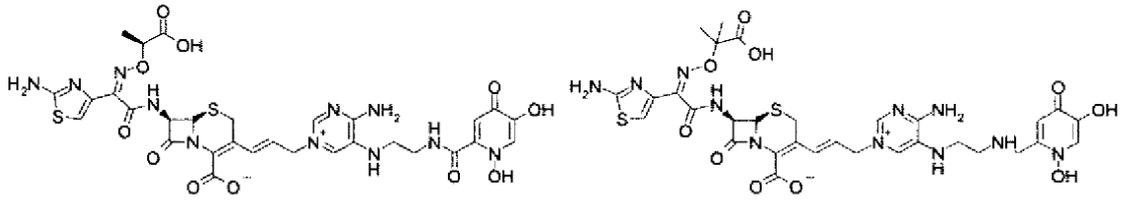
20 m y n son independientemente un número entero de 1 a 6.

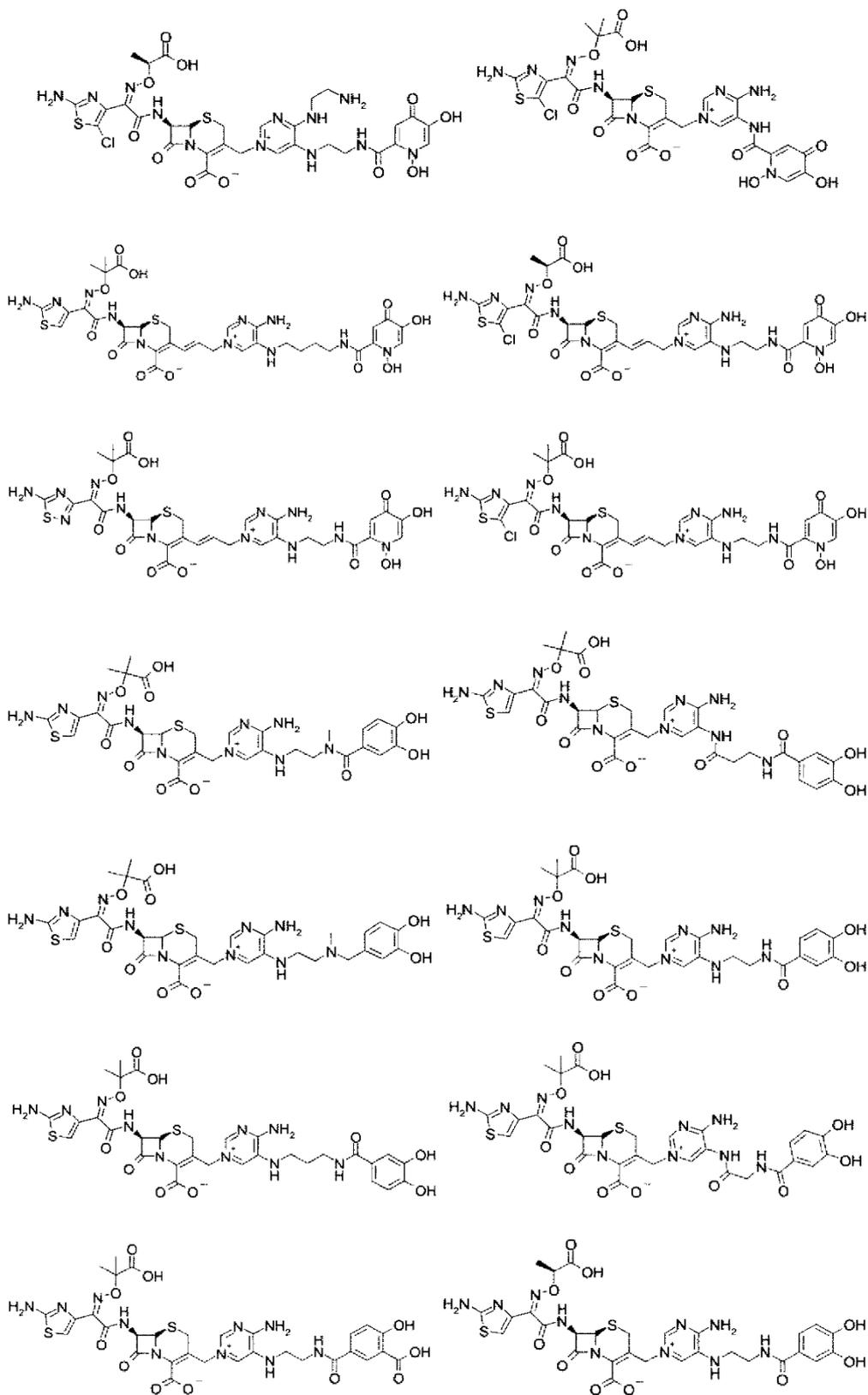
4. El derivado de cefalosporina de la reivindicación 1, que está representado por una de las siguientes fórmulas químicas, un hidrato del mismo, un solvato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

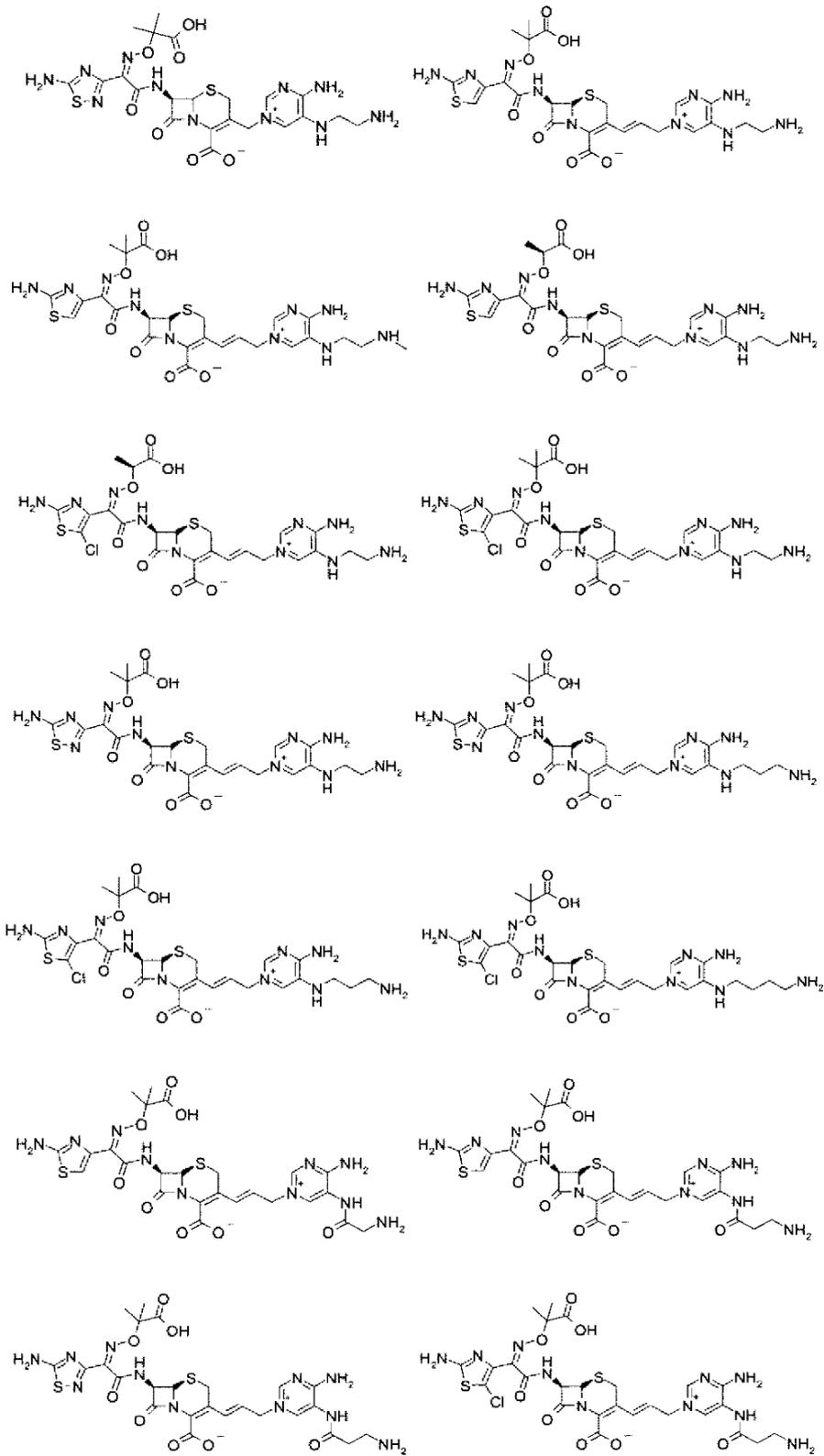


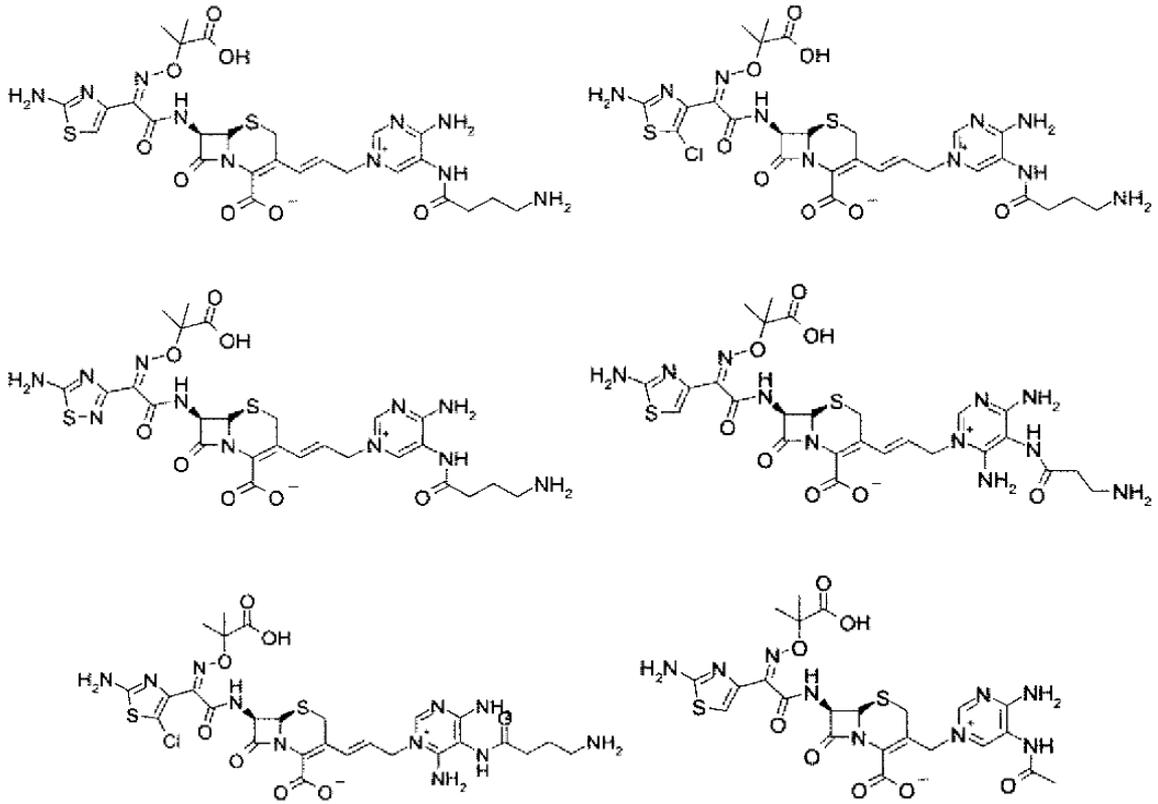
2



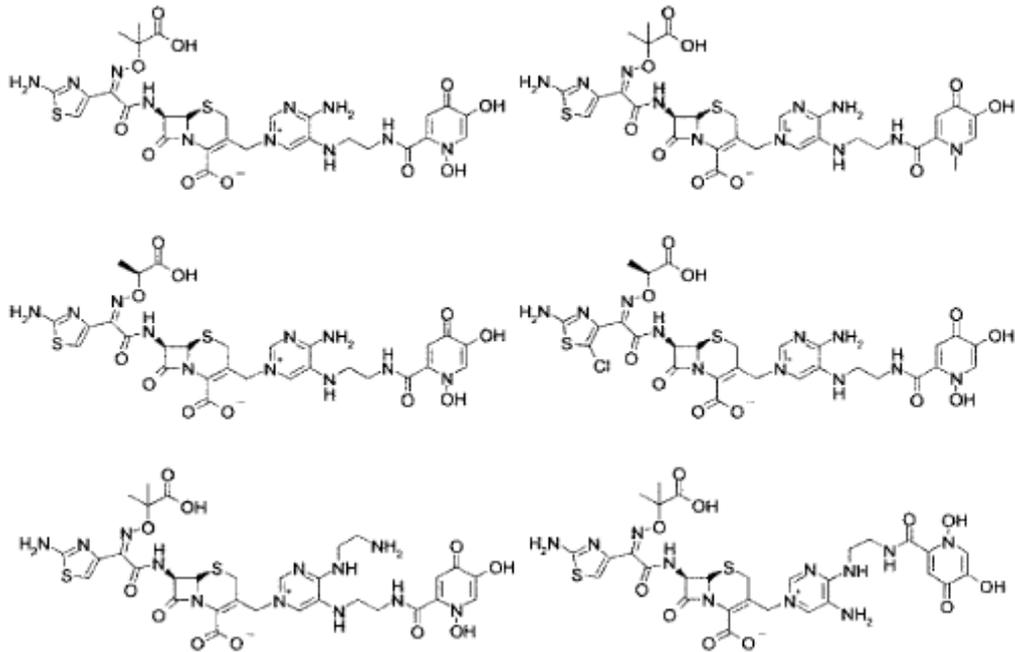


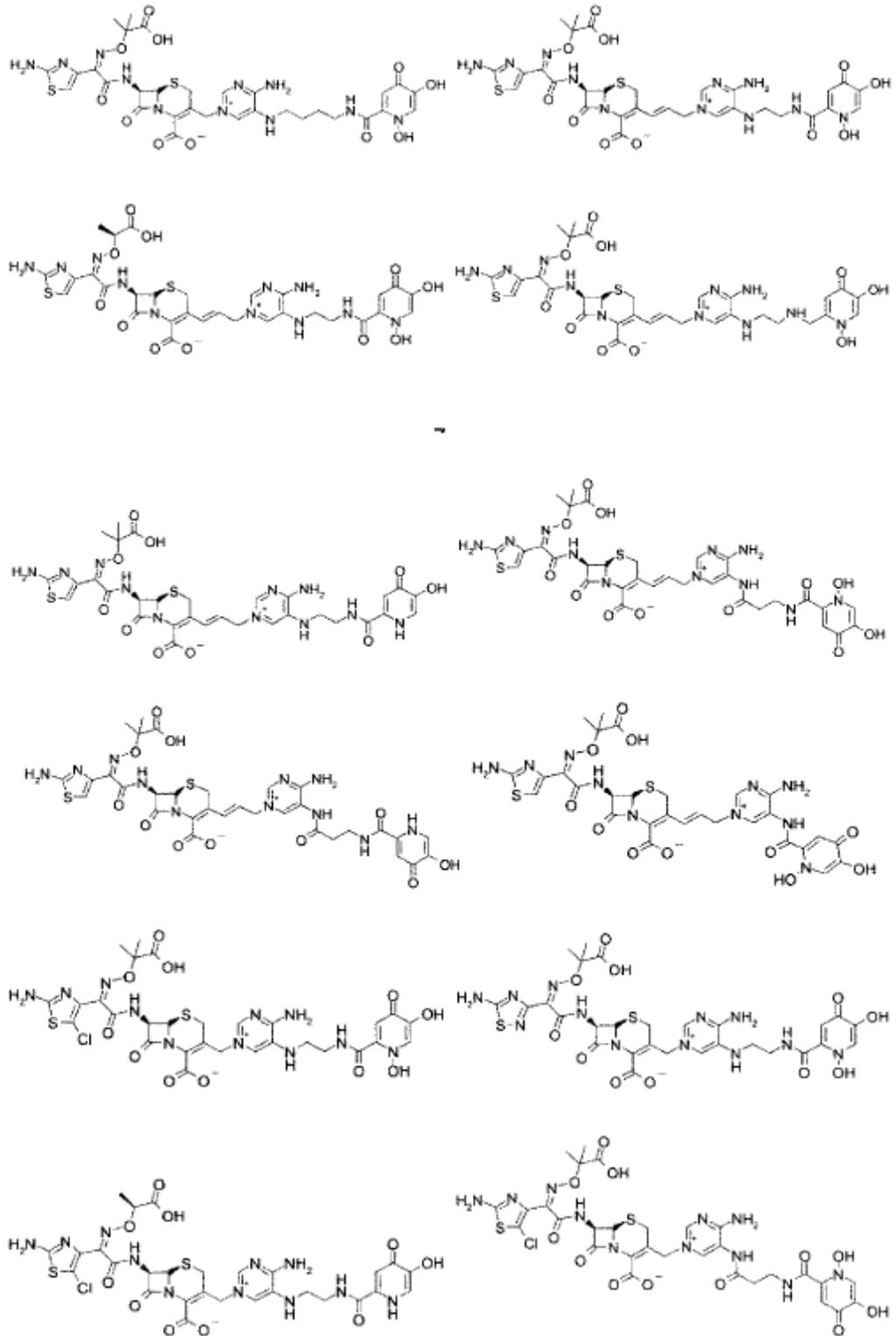


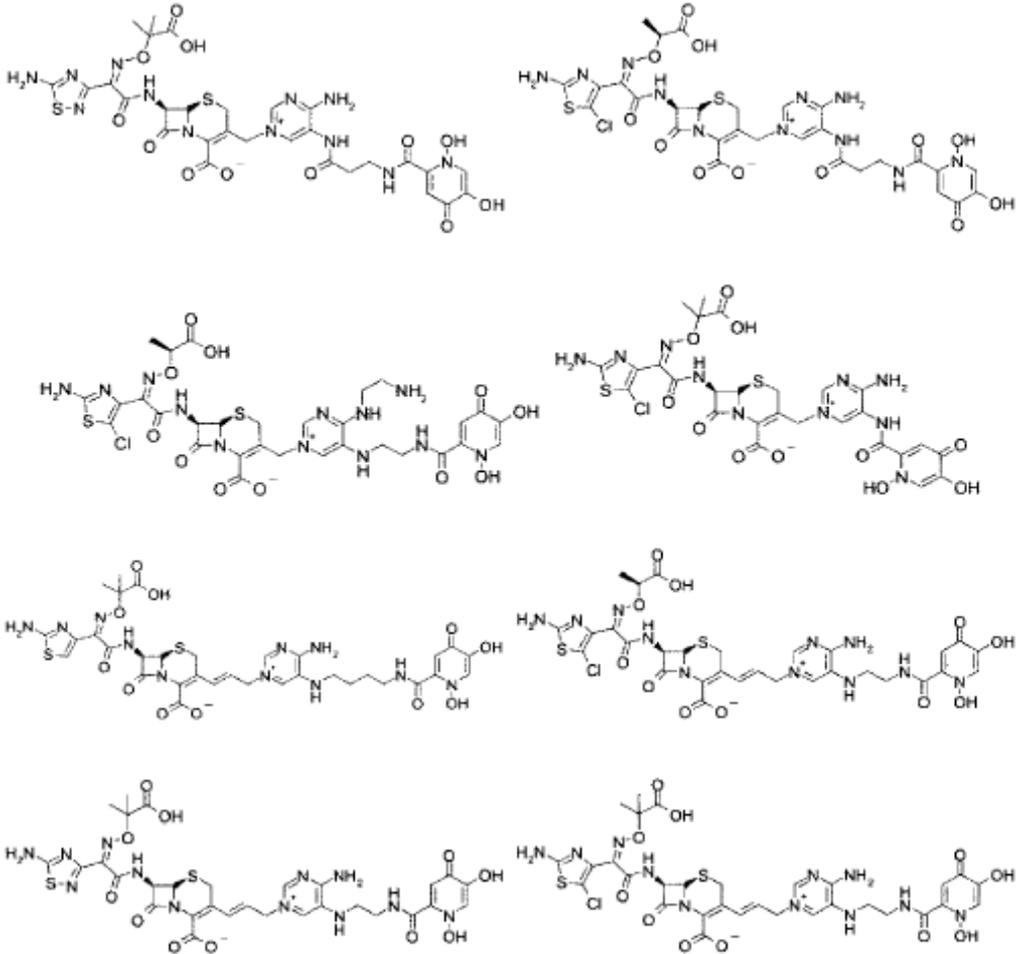




5. El derivado de cefalosporina de la reivindicación 1, que está representado por una de las siguientes fórmulas químicas, un hidrato del mismo, un solvato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:







6. Una composición farmacéutica que comprende el derivado de cefalosporina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, un hidrato del mismo, un solvato del mismo, o una sal farmacéutica del mismo; y un portador, diluyente, adyuvante o cualquier combinación farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente eficaz.
- 5 7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente, tal como un hombre.
8. El compuesto para uso de la reivindicación 7, en el que la infección bacteriana resulta de una bacteria Gram-positiva.
9. El compuesto para uso de la reivindicación 7, en el que la infección bacteriana resulta de una bacteria Gram-negativa.
- 10 10. El compuesto para uso de la reivindicación 8, en el que la bacteria Gram-positiva se selecciona del grupo que consiste en *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus* y bacterias acidorresistentes.
11. El compuesto para uso de la reivindicación 9, en el que la bacteria Gram-negativa se selecciona del grupo que consiste en *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, y *Klebsiella pneumoniae*.