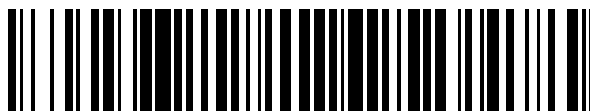


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 712 484**

51 Int. Cl.:

A61K 31/397 (2006.01)

C07D 477/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2005** **E 09011657 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2018** **EP 2127650**

54 Título: **Bactericidas de carbapenem con actividad gramnegativa y procesos para su preparación**

30 Prioridad:

10.06.2004 US 578632 P

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

13.05.2019

73 Titular/es:

**FOB SYNTHESIS, INC. (100.0%)
3400 Cobb International Boulevard
Kennesaw, GA 30152, US**

72 Inventor/es:

**CHOI, WOO-BAEG y
KOWALIK, EWA**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 712 484 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

Bactericidas de carbapenem con actividad gramnegativa y procesos para su preparación

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] Esta solicitud proporciona nuevos compuestos de carbapenem y sus sales y profármacos, métodos de tratamiento de infecciones bacterianas gramnegativas con una cantidad eficaz de los compuestos y composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos.

10 DESCRIPCION DE LA TÉCNICA RELACIONADA

[0002] La explotación mundial de antibióticos para tratar enfermedades infecciosas ha crecido dramáticamente en los últimos cuarenta años. En 1954, se produjeron dos millones de libras de antibióticos en los Estados Unidos. Hoy en día, la cifra supera los 50 millones de libras. Según los Centros de Control de Enfermedades (CDC), los humanos consumen 235 millones de dosis de antibióticos por año.

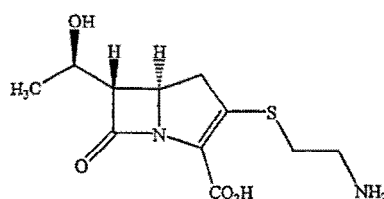
[0003] El mal uso generalizado o el uso excesivo de antibióticos ha fomentado la propagación de la resistencia a los antibióticos y ha contribuido al desarrollo de un grave problema de salud pública. La resistencia a los antibióticos se produce cuando los antibióticos que se toman para detener la infección no destruyen las bacterias que causan la infección. Las bacterias sobreviven y continúan multiplicándose, causando más daño. Por ejemplo, la bacteria *Staphylococcus aureus* es una causa importante de infecciones adquiridas en el hospital que, históricamente, respondieron satisfactoriamente al antibiótico vancomicina. Recientemente, sin embargo, se ha encontrado que muchas cepas de *S. aureus* son resistentes a la vancomicina. Además, la tasa de mortalidad de algunas enfermedades transmisibles, como la tuberculosis, ha vuelto a aumentar, en parte debido al aumento de la resistencia bacteriana a los antibióticos.

[0004] Los antibióticos se usan terapéuticamente para tratar infecciones bacterianas. Se emplean actualmente varios tipos de antibióticos, clasificados según su mecanismo de acción. Los tipos conocidos de antibióticos incluyen, por ejemplo, inhibidores de la síntesis de la pared celular, inhibidores de la membrana celular, inhibidores de la síntesis de proteínas e inhibidores que se unen o afectan a la síntesis de ADN o ARN.

[0005] Los inhibidores de la síntesis de la pared celular, como los antibióticos betalactámicos, generalmente inhiben algún paso en la síntesis de peptidoglicanos bacterianos. La penicilina es generalmente efectiva contra estreptococos, gonococos y estafilococos no resistentes. La amoxicilina y la ampicilina han ampliado los espectros contra las bacterias gramnegativas. Las cefalosporinas se usan generalmente como sustitutos de la penicilina, contra las bacterias gramnegativas y en la profilaxis quirúrgica. Los monobactamas son generalmente útiles para el tratamiento de personas alérgicas.

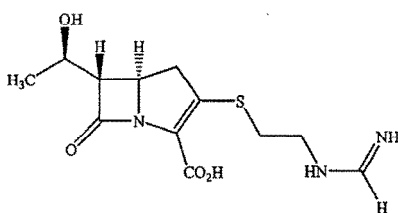
[0006] Se conocen y divulgan numerosos agentes antibióticos, adecuados para uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados con bacterias, por ejemplo, en The Physician's Desk Reference (PDR), Medical Economics Company (Montvale, NJ), (53ª ed.), 1999; Mayo Medical Center Formulary, versión íntegra, Mayo Clinic (Rochester, MN), enero de 1998; Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals, (11ª edición), Merck & Co., Inc. (Rahway, NJ), 1989; University of Wisconsin Antimicrobial Use Guide, <http://www.medsch.wisc.edu/clinsci/5amcg/amcg.html>; Introduction on the Use of the Antibiotics Guideline, of Specific Antibiotic Classes, Thomas Jefferson University, http://jeffiine.tju.edu/CWIS/OAC/antibiotics_guide/intro.html; y referencias citadas en el mismo.

[0007] El primer carbapenem que se aisló fue la tienamicina, que se muestra a continuación, que se aisló de *Streptomyces cattleya* (Patente de EE.UU. N° 3.950.357) y se demostró que tenía una fuerte actividad antibacteriana, incluida la potencia contra *Pseudomonas spp.* y estabilidad de la β -lactamasa (Kahan, JS, et al., J. Antibiot., 32, pp. 1-12 (1979); Bodey, GP, et al., Antimicrob. Agents Chemother., 15, pp. 518- 521 (1979). La síntesis racémica de la tienamicina se informó poco después por Merck (Johnston, DBR, y otros, J. Am. Chem. Soc., 100, pp. 313-315 (1978); Bouffard, FA, y al., J. Org. Chem., 45, 1130-1142 (1980)), así como una síntesis total asimétrica (Salzmann, TN, y col., J. Am. Chem. Soc. 102, pp. 6161- 6163 (1980)). El núcleo y la cadena lateral que contiene amino de esta molécula,



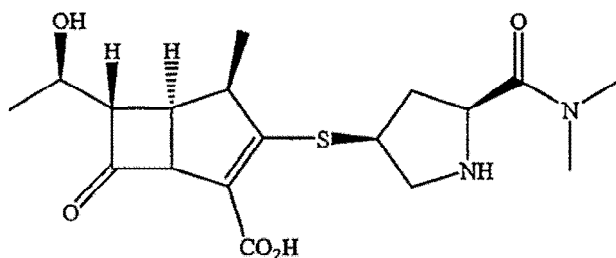
sin embargo, contribuyó a su inestabilidad química. Además de su potencial para ser hidrolizado por la activada de β -lactamasa por zinc que está presente en las especies de *Bacillus*, *Xanthomonas*, *Pseudomonas* y *Bacteroides* (Saino, Y., et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 22, pp. 564-570 (1982); Yotsujii, A., et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 24, pp. 925-929 (1983)), problemas de estabilidad química asociados con la aminólisis intermolecular de la azetidinona (β -lactam) El anillo de una molécula de tienamicina por la amina primaria en la cadena lateral de cisteamina de otra molécula de tienamicina, dio como resultado el uso de la tienamicina como fármaco candidato a ser abandonado.

[0008] Como resultado de los problemas asociados con la tienamicina, se sintetizó N-formimidoil-tienamicina, conocida como imipenem (Leanza, WJ, et al., *J. Med. Chem.*, 22, pp. 1435-1436 (1979)). Este compuesto tiene una funcionalidad de amidina más básica en la cadena lateral 2', que está protonada a un pH fisiológico, lo que evita que el compuesto inicie un ataque nucleófilo en otra molécula de imipenem.



Sin embargo, la mala recuperación del tracto urinario de los sujetos de prueba reveló una inestabilidad de este compuesto para la β -lactamasa renal deshidropeptidasa renal (DHP-I)(Shimada, J., et al., *Drugs Exp Clin Res.*, 20, pp. 241-245 (1994)). En consecuencia, el compuesto cilastatina se desarrolló para uso en coadministración con el fin de prevenir la hidrólisis y la desagregación por DHP-I; esta terapia de combinación actualmente se prescribe bajo el nombre de Primaxin® (Merck Frosst Std).

[0009] En respuesta al problema de los carbapenems para la destrucción por la deshidropeptidasa-1 renal, se desarrolló el antibiótico meropenem carbapenem (SM7338) (mostrado a continuación) (ver, Edwards, JR, et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 33, pp. 215-222 (1989); Neu, HC, et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 33, pp. 1009-1018 (1989)).



Se demostró que este compuesto es activo contra una gran cantidad de bacterias gramnegativas. El medicamento actualmente se prescribe para uso intravenoso (Merrem® IV; AstraZeneca) en el tratamiento de infecciones intraabdominales y meningitis bacteriana.

[0010] El carbapenem ertapenem (anteriormente MK-0826; Cunha, BA, *Drugs of Today*, 38, pp. 195-213 (2002)) fue el primero de un grupo de carbapenems con potencial contra estafilococos resistentes a la meticilina (MRS) mostrado para ser útil como un carbapenem parenteral de acción prolongada (Shah, PM, et al., *J. Antimicrob. Chemother.*, 52, págs. 538-542 (2003); Aldridge, KE, *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 44 (2), pp. 181-6 (2002)). Es adecuado para la administración tanto como agente único (por ejemplo, no se requiere la administración conjunta con un compuesto como cilastatina), o por vía intravenosa o intramuscular (Legua, P., et al., *Clin. Therapeut.*, 24, pp. 434-444 (2002); Majumdar, AK, et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 46, pp. 3506-3511 (2002)). Ertapenem ha recibido aprobación regulatoria tanto en los Estados Unidos (noviembre de 2001) como en la Unión Europea (abril de 2002).

[0011] Un carbapenem que tiene un sistema de anillo pirazol fusionado (L-627; Biapenem) fue desarrollado por Lederle Ltd. (Japón), e introdujo un radical metilo en la posición 1- β del esqueleto del carbapenem (ver Patente de EE.UU. N° 4.866.171). Según se informa, esta modificación estructural dio estabilidad biapenem contra la hidrólisis por la deshidropeptidasa renal, haciendo innecesaria la administración conjunta de un inhibidor de la deshidropeptidasa.

[0012] Más recientemente, se ha informado de un nuevo antibiótico inyectable 1-β-metilo-carbapenem que tiene un grupo (R)-1-hidroximetilo-metilaminopropilo que exhibe una actividad antibacteriana potente (BO-2727) de amplio espectro y que tiene actividad antipseudomonal (Nakagawa, S., y col., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 37, pp. 2756-2759 (1993); Hazumi, N., et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 39, pp. 702-706 (1995)).

[0013] Desde el descubrimiento de que la tienamicina tiene una actividad antimicrobiana potencial contra bacterias gramnegativas y Gram-positivas, los estudios sobre la síntesis de derivados de carbapenem que son análogos a la tienamicina se han desarrollado ampliamente. Como resultado, se encontró que los derivados de carbapenem que tienen, como su cadena lateral 2, un sustituyente derivado de 4-hidroxiprolina exhiben una actividad antimicrobiana potencial y son útiles como medicamentos o como intermedios para compuestos que poseen actividad antimicrobiana.

[0014] Los antibióticos 1-β-metilo carbapenem, son particularmente bien conocidos para tratar un amplio espectro de infecciones bacterianas gramnegativas y grampositivas. Véase por ejemplo la Patente de EE.UU. N° 4.962.103; Patente de EE.UU. N° 4.933.333; Patente de EE.UU. N° 4.943.569; Patente de EE.UU. N° 5.122.604; Patente de EE.UU. N° 5.034.384 y Patente de EE.UU. N° 5.011.832.

[0015] La Patente de EE.UU. N° 6.255.300 de Merck & Co. describe ciertos agentes antibacterianos de carbapenem en los que el núcleo de carbapenem está sustituido con un yodo-fenilo unido a través de una tapa de metilo-oxígeno. La patente establece que estos compuestos son útiles contra las infecciones bacterianas grampositivas. De manera similar, la Patente de EE.UU. N° 6.310.055 proporciona compuestos de carbapenem con cadenas laterales aromáticas que están sustituidas con halógeno, unidas a través de un grupo alcoxi insaturado.

[0016] La Publicación Europea N° 0 292 191 de Merck & Co. describe ciertos compuestos 2-(metilo sustituido)-1-alkilcarbapenem útiles como agentes antibióticos.

[0017] La Patente de EE.UU. N° 6.399.597, también de Merck & Co., describe ciertos compuestos de naftosultam que supuestamente son útiles en el tratamiento de ciertas infecciones bacterianas resistentes a fármacos.

[0018] El documento EP-A-0292191 se refiere a 2 derivados de (metilo sustituido)-1-alkilcarbapenem que supuestamente tienen utilidad como agentes antibióticos.

[0019] El documento EP-A-0184844 se refiere a 1-metilcarbapenems que tienen un sustituyente de posición 2 unido a través de un puente alquilenotio que supuestamente tiene uso de antibióticos.

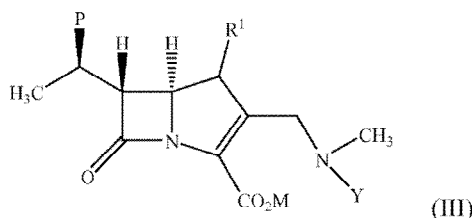
[0020] Debido a la dificultad de desarrollar compuestos de carbapenem eficaces debido a la hidrólisis del anillo de β-lactama y la baja recuperación, no se han desarrollado compuestos con actividad antibacteriana superior.

[0021] Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos carbapenemas de compuestos β-metilo que sean agentes antimicrobianos eficaces.

[0022] Otro objeto de la presente invención es proporcionar compuestos para uso en métodos para el tratamiento de bacterias gramnegativas, que opcionalmente pueden ser resistentes a fármacos y/o resistentes a múltiples fármacos.

SUMARIO DE LA INVENCION

[0023] El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones adjuntas. En una realización de la presente invención, carbapenems de fórmula general (III)



o sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que:

R¹ es hidrógeno o metilo;

P es hidrógeno o hidroxilo;

M es H o un grupo tal que CO₂M es un ácido carboxílico, un anión carboxilato, un grupo éster farmacéuticamente aceptable o un ácido carboxílico protegido por un grupo protector seleccionado de alilo, benzhidrido, 2-naftilmetilo,

bencilo (Bn), sililo, fenacilo, p-metoxibencilo, o-nitrobencilo, p-metoxifenilo, p-nitrobencilo, 4-piridilmetilo y t-butilo; Y es $-(CH_2)_n-A$, donde n es 1-4 y A es $-CN$, $-N(R^2)_2$, $C(=O)-N(R^2)_2$, $-C(=O)-NR^2SO_2N(R^2)_2$, $NR^2SO_2N(R^2)_2$, $NH-C(=NR^2)-N(R^2)_2$, $-SC(=NR^2)-N(R^2)_2$, en donde cada R^2 es independientemente H o alquilo C_1-C_4 ; y

en donde alquilo es un grupo alquilo cíclico lineal, ramificado o, si es apropiado, que incluye formas tanto sustituidas como no sustituidas; los restos con los que el grupo alquilo puede estar sustituido se seleccionan del grupo que consiste en hidroxilo, halo (F, Cl, Br, I), amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato;

en donde el grupo arilo puede estar sustituido con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en bromo, cloro, flúor, yodo, hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato;

en donde el grupo alcoxi es C_1-C_4 alquilo-O-, con el grupo alquilo opcionalmente sustituido como se describe anteriormente.

[0024] La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

[0025] En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más agentes antimicrobianos, opcionalmente con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

[0026] En una realización separada, la invención proporciona un uso de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar una infección por una bacteria gramnegativa en un huésped.

[0027] En otra realización, la infección bacteriana es de bacterias gramnegativas resistentes a fármacos y/o resistentes a múltiples fármacos.

DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

[0028]

La Figura 1 muestra un ejemplo ilustrativo no limitativo de carbapenems conocidos.

La Figura 2 muestra un ejemplo ilustrativo no limitativo de la estructura de análogos de carbapenem de la presente invención, al poseer actividad biológica gramnegativa.

La Figura 3 muestra el proceso sintético de preparación del Intermedio 5 de carbapenem.

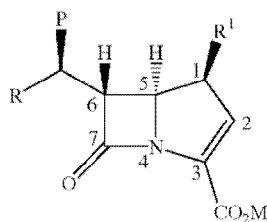
La Figura 4 es una tabla que muestra datos de MIC (susceptibilidad in vitro) gramnegativos para los compuestos seleccionados contra el organismo seleccionado.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0029] La invención proporciona compuestos de carbapenem o sus sales farmacéuticamente aceptables, composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de infecciones bacterianas gramnegativas.

DEFINICIONES

[0030] El sistema de numeración para los compuestos de carbapenem usados en esta especificación se expone a continuación, en donde la numeración del núcleo de carbapenem está de acuerdo con los estándares en la técnica (ver, Tiraby, G., et al., Biochem J, 276). (pt. 1), pp. 269-270 (1991)).



[0031] Cuando se presenta un rango en este documento, debe entenderse que incluye cada elemento del rango.

Por ejemplo, el rango de alquilo "C₁ a C₄" incluye independientemente grupos alquilo C₁, C₂, C₃ y C₄. Cuando se establece tal rango, cada elemento ha sido contemplado y el rango se usa simplemente por conveniencia.

[0032] En general, aunque los compuestos, composiciones y métodos se describen en términos de "que comprenden" varios componentes o pasos, los compuestos, composiciones y métodos también pueden "consistir esencialmente en" o "consistir en" los diversos componentes y pasos.

[0033] El término "alquilo", como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, incluye un hidrocarburo saturado lineal, ramificado o cíclico, primario, secundario o terciario de

C₁ a C₁₀. El término incluye grupos alquilo tanto sustituidos como no sustituidos. Los restos con los que el grupo alquilo puede estar sustituido se seleccionan del grupo que consiste en hidroxilo, halo (F, Cl, Br, I), amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, desprotegido o protegido según sea necesario, como saben los expertos en la materia, por ejemplo, como se enseña en Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Segunda edición, 1991. Cuando se dice que el grupo alquilo está sustituido con un grupo alquilo, este se usa de manera intercambiable con "grupo alquilo ramificado". Ejemplos específicos de alquilos y/o alquilos sustituidos incluyen, pero no se limitan a, metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, ciclopentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo y 2,3-dimetilbutilo.

[0034] El término "alquilo inferior", como se usa en el presente documento, y, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un grupo de C₁ a C₄ saturado lineal, ramificado o, si corresponde, un grupo cíclico (por ejemplo, ciclopropilo) alquilo, que incluye formas tanto sustituidas como no sustituidas. A menos que se indique específicamente lo contrario en esta solicitud, cuando el alquilo es un resto adecuado, el alquilo inferior es típico. De manera similar, cuando alquilo o alquilo inferior es un resto adecuado, alquilo no sustituido o alquilo inferior es típico.

[0035] El cicloalquilo es una especie de alquilo que contiene de 3 a 15 átomos de carbono, sin dobles enlaces alternos o resonantes entre los átomos de carbono. Puede contener de 1 a 4 anillos que están fusionados.

[0036] El término "alqueno" incluye un radical hidrocarbonado lineal, ramificado o cíclico que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono a carbono. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen etenilo, propenilo, butenilo y ciclohexenilo.

[0037] El término "alquino" se refiere a un radical hidrocarbonado lineal o ramificado, que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono a carbono. Los ejemplos de grupos alquino incluyen etinilo, propinilo y butinilo.

[0038] El "alcoxi" incluye C₁-C₄ alquilo-O-, con el grupo alquilo opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento.

[0039] El término "alquilamino" o "arilamino" se refiere a un grupo amino que tiene uno o dos sustituyentes alquilo o arilo, respectivamente.

[0040] "Arilo" se refiere a anillos aromáticos, por ejemplo, fenilo, fenilo sustituido, bifenilo y similares, así como a anillos que están fusionados, por ejemplo, naftilo, fenantrenilo y similares. Por lo tanto, un grupo arilo contiene al menos un anillo que tiene al menos 6 átomos, con hasta cinco de estos anillos presentes, que contiene hasta 22 átomos en él, con dobles enlaces alternos (resonantes) entre átomos de carbono adyacentes o heteroátomos adecuados. Los grupos arilo típicos son fenilo, naftilo y fenantrenilo. El término incluye tanto restos sustituidos como no sustituidos. El grupo arilo puede estar sustituido con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en bromo, cloro, flúor, yodo, hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, ya sea desprotegido o protegido según sea necesario, como saben los expertos en la técnica, por ejemplo, como se enseña en Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Segunda edición, 1991. Los arilos sustituidos típicos incluyen fenilo y naftilo.

[0041] El término "alcarilo" o "alquilarilo" se refiere a un grupo alquilo con un sustituyente arilo. El término "aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo con un sustituyente alquilo.

[0042] El término "heteroarilo" o "heteroaromático", como se usa en este documento, se refiere a un grupo aromático que incluye al menos un azufre, oxígeno, nitrógeno o fósforo en el anillo aromático. Los compuestos heteroarilo o heteroaromáticos incluyen un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico que tiene 5 o 6 átomos en el anillo, o un grupo aromático bicíclico que tiene 8 a 10 átomos, que contiene al menos un heteroátomo, O, S o N, en el que un átomo de carbono o nitrógeno es el punto de unión, y en el que uno, dos o tres átomos de carbono adicionales se reemplazan opcionalmente por un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre o nitrógeno heteroátomo. Ejemplos de este tipo son pirrol, piridina, oxazol, tiazol y oxazina. Pueden estar presentes átomos de nitrógeno adicionales junto con el primer nitrógeno y oxígeno o azufre, dando, por ejemplo, tiadiazol. Los ejemplos incluyen los siguientes.



pirrol (pirrolilo)



imidazol (imidazolilo)



tiazol (tiazolilo)



oxazol (oxazolilo)



furano (furilo)



tiofeno (tienilo)



triazol (triazolilo)



pirazol (pirazolilo)



isoxazol (isoxazolilo)



isotiazol (isotiazolilo)



piridina (piridinilo)



pirazina (pirazinilo)



piridazina (piridazinilo)



pirimidina (pirimidinilo)

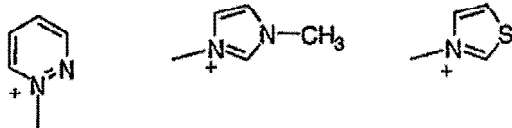


triazina (triazinilo)

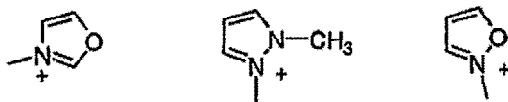
[0043] El grupo heteroarilo o heteroaromático puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, hidroxilo, derivados de carboxilo, amido, amino, alquilamino, dialquilamino. Los grupos funcionales de oxígeno y nitrógeno en el grupo heterocíclico o heteroarilo pueden protegerse según sea necesario o deseado. Los grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica, e incluyen trimetilsililo, dimetilhexilsililo, *t*-butildimetilsililo y *t*-butildifenilsililo, tritilo o tritilo sustituido, grupos alquilo, grupos acilo tales como acetilo y propionilo, metanosulfonilo, y *p*-toluenilsulfonilo.

[0044] "Heteroarilo" se refiere a grupos heteroarilo que llevan un átomo de nitrógeno cuaternario y, por lo tanto, una carga positiva. Los ejemplos incluyen los siguientes.

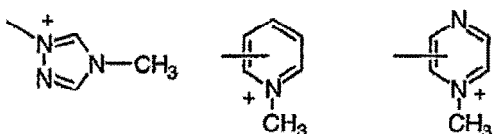
5



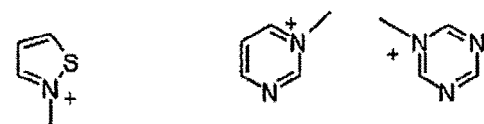
10



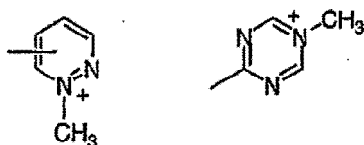
15



20



25



30

35

[0045] Cuando se muestra una carga en un átomo de nitrógeno particular en un anillo que contiene uno o más átomos de nitrógeno adicionales, se entiende que la carga puede residir en un átomo de nitrógeno diferente en el anillo en virtud de la resonancia de carga que se produce.

40



45 y



50

55

[0046] El término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo (no aromático) en el que uno de los átomos de carbono en el anillo se reemplaza por un heteroátomo seleccionado de O, S o N, y en el que hasta tres átomos de carbono adicionales pueden ser reemplazado por heteroátomos.

60

[0047] Los términos "nitrógeno cuaternario" y "carga positiva" se refieren a los átomos de nitrógeno cargados positivamente y tetravalentes que incluyen, por ejemplo, el nitrógeno cargado positivamente en un grupo tetraalquilamonio (por ejemplo, tetrametilamonio), heterarilo, (por ejemplo, N-metilo-piridinio), nitrógenos básicos que están protonados a pH fisiológico, y similares. Los grupos catiónicos abarcan, por lo tanto, grupos que contienen nitrógeno cargados positivamente, así como nitrógenos básicos que están protonados a pH fisiológico.

[0048] El término "heteroátomo" se refiere a oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo y selenio, seleccionados de forma independiente.

65

[0049] El halógeno y el "halo", como se usan en este documento, incluyen bromo, cloro, flúor y yodo.

[0050] El término acilo se refiere a un éster de ácido carboxílico en el que se selecciona el resto no carbonilo del grupo éster de alquilo lineal, ramificado o cíclico o alquilo inferior, alcoxilalquilo que incluye metoximetilo, aralquilo que incluye bencilo, ariloxialquilo tal como fenoximetilo, arilo que incluye fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁ a C₄ o alcoxi C₁ a C₄, ésteres de sulfonato tales como alquilo o aralquilo sulfonilo que incluye metanosulfonilo, el mono, di o trifosfato éster, trilito o monometoxitritilo, bencilo sustituido, trialquilosililo (por ejemplo, dimetilo-*t*-butilsililo) o difenilmetilsililo. Los grupos arilo en los ésteres incluyen típicamente un grupo fenilo. El término "acilo inferior" se refiere a un grupo acilo en el que el resto no carbonilo es alquilo inferior.

[0051] El "anión carboxilato" se refiere a un grupo cargado negativamente -COO.

[0052] "Guanidinilo" se refiere al grupo: H₂NC(NH)NH-.

[0053] "Carbamimidoilo" se refiere al grupo: H₂NC(NH)-.

[0054] "Ureido" se refiere al grupo: H₂NC(O)NH-.

[0055] Cuando un grupo está "opcionalmente interrumpido", esto incluye uno o más de los grupos de interrupción en combinación, así como dichos restos ubicados en uno o ambos extremos de la cadena. Por lo tanto, incluye la terminación del grupo también.

[0056] Cuando un grupo se denomina "sustituido", a menos que se indique lo contrario, esto significa que el grupo contiene de 1 a 4 sustituyentes en el mismo. Con respecto a R, R^a, R^b y R^c, los sustituyentes disponibles en los grupos alquilo se seleccionan de los valores de R^d. Muchos de los grupos variables están opcionalmente sustituidos con hasta cuatro grupos Rⁱ. Con respecto a R^e, R^f y R^g, cuando estas variables representan alquilo sustituido, los sustituyentes disponibles en el mismo se seleccionan de los valores de Rⁱ.

[0057] Cuando un grupo funcional se denomina "protegido", esto significa que el grupo está en forma modificada para evitar reacciones secundarias no deseadas en el sitio protegido, y a menos que se defina lo contrario, se refiere a un grupo que se agrega a un oxígeno, nitrógeno o átomo de fósforo para evitar su posterior reacción o para otros fines. En algunos de los compuestos de carbapenem de la presente invención, M es un grupo protector de carboxilo fácilmente removible, y/o P representa un hidroxilo que está protegido por un grupo protector de hidroxilo. Dichos grupos protectores se usan para bloquear de forma protectora el grupo hidroxilo o carboxilo durante los procedimientos de síntesis y se pueden eliminar fácilmente mediante procedimientos que no causarán escisión u otra alteración de las porciones restantes de la molécula. Dichos procedimientos incluyen hidrólisis química y enzimática, tratamiento con agentes químicos reductores u oxidantes en condiciones suaves, tratamiento con un catalizador de metal de transición y un nucleófilo e hidrogenación catalítica.

[0058] Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica conocen una amplia variedad de grupos protectores de oxígeno y nitrógeno. Los grupos protectores adecuados para los compuestos de la presente invención se reconocerán a partir de la presente solicitud teniendo en cuenta el nivel de habilidad en la técnica, y con referencia a libros de texto estándar, tales como Greene, TW y Wuts, PM, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a ed., Wiley, Nueva York (1991). Los ejemplos de grupos protectores de carboxilo incluyen alilo, benzhidrido, 2-naftilmetilo, bencilo (Bn), sililo tal como *t*-butildimetilsililo (TBDMS), fenacilo, *p*-metoxibencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-metoxifenilo, *p*-nitrobenzilo, 4-piridilmetilo y *t*-butilo. Entre los ejemplos de grupos protectores de hidroxietilo C-6 adecuados se incluyen trietilsililo (TES), *t*-butildimetilsililo (TBDMS), *o*-nitrobenciloxicarbonilo (ONB), *p*-nitrobenciloxicarbonilo (PNB), benziloxicarbonilo (CBz), aliloxicarbonilo (Alloc), *t*-butiloxicarbonilo (Boc), 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo (Troc), y similares.

[0059] La frase "éster, sal o hidrato farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales, ésteres y formas hidratadas de los compuestos de la presente invención que serían evidentes para el químico farmacéutico. es decir, aquellos que son sustancialmente no tóxicos y que pueden afectar favorablemente las propiedades farmacocinéticas de dichos compuestos, tales como palatabilidad, absorción, distribución, metabolismo y excreción. Otros factores que también son importantes en la selección son el costo de las materias primas, la facilidad de cristalización, el rendimiento, la estabilidad, la solubilidad, la higroscopicidad y la fluidez del fármaco en masa resultante.

[0060] Las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto madre y no imparten efectos toxicológicos indeseados. Estas sales pueden tomar la forma -COOM, donde M es una carga negativa, que se equilibra con un contraión. Estas incluyen sales formadas con cationes tales como cationes de sodio, potasio, NH₄⁺, magnesio, zinc, amonio o alquilamonio, tales como tetrametilamonio, tetrabutilamonio, colina, trietilhidroamonio, meglumina, trietanolhidroamonio, calcio y poliaminas de calcio, tales como esperma, petróleo y otras especies. Estos también pueden incluir sales formadas a partir de aniones elementales tales como cloruro, bromuro y yoduro. También pueden incluir sales de adición de ácido, por ejemplo, sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. Entre tales sales se incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, ácido ascórbico, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, alcanforato, alcanforonato, adenocofosfato, cincorosulfonato, ciclopentanopropionato, etc. glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocioruro, hidromromuro, hidroyoduro, 2-hidroxitanosulfonato, lactato, maleato,

metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, ácido estañado, ácido nítrico, oxalato, ácido palmítico, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, ácido fosfórico, picrato, pivalato, ácido poligalacturónico; ácido poliglutámico, propionato, ácido p-toluensulfónico, succinato, ácido sulfúrico, ácido tánico, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

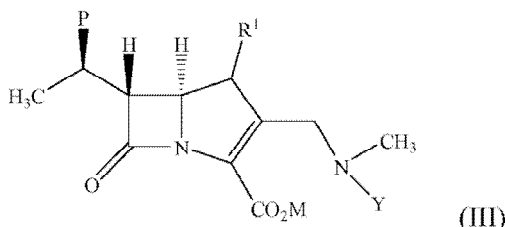
[0061] Los ésteres farmacéuticamente aceptables son tales como serían fácilmente evidentes para un químico, e incluyen, por ejemplo, los descritos en detalle en la patente de EE.UU. N° 4.309.438. Incluidos dentro de tales ésteres farmacéuticamente aceptables están aquellos que se hidrolizan en condiciones fisiológicas, tales como pivaloiloximetilo, acetoximetilo, ftalidilo, indanilo y metoximetilo. Estos también se conocen como "ésteres biolabiles", que son biológicamente hidrolizables. Los ejemplos de ésteres biolabiles incluyen compuestos en los que M representa un alcoxialquilo, alquilcarboniloxialquilo, alcoxicarboniloxialquilo, cicloalcoxialquilo, alqueniloxialquilo, ariloxialquilo, alcoxicarilo, alquiltioalquilo, cicloalquiltioalquilo, alquilquiltioalquilo. Estos grupos pueden estar sustituidos en las porciones alquilo o arilo de los mismos con grupos acilo o halo. Las siguientes especies M son ejemplos de restos formadores de ésteres biolabiles: acetoximetilo, 1-acetoxietilo, 1-acetoxipropilo, pivaloiloximetilo, lisopropiloxycarboniloxietilo, 1-ciclohexiloxycarboniloxietilo, ftalidilo y (2-oxometilo-1,3-dioxilo)metilo.

[0062] El término "huésped", como se usa en el presente documento, se refiere a un organismo unicelular o multicelular en el que las bacterias pueden replicarse, incluyendo líneas celulares y animales. Alternativamente, el huésped puede transportar una parte de las partículas bacterianas, cuya replicación y/o función puede ser alterada por los compuestos de la presente invención. El término huésped se refiere a las células infectadas, las células transfectadas con la totalidad o parte de las bacterias y animales, como los primates (incluidos los chimpancés) y, en una realización, el huésped es un ser humano. Las aplicaciones veterinarias también están abarcadas por la presente invención.

[0063] El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, incluye un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen resultados clínicos, incluido el alivio de los síntomas, la disminución de la extensión de la enfermedad, el estado de la enfermedad de estabilización (es decir, no el empeoramiento) y la prevención de la propagación de la enfermedad, prevención o reducción de la aparición o recurrencia de la enfermedad, retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad y reducción de la incidencia de la enfermedad o los síntomas. Como se usa en el presente documento, la frase "cantidad antibacteriana eficaz" significa una cantidad efectiva para tratar la infección bacteriana.

COMPUESTOS DE LA INVENCION

[0064] La presente invención proporciona el carbapenem de la fórmula III,



o sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que:

R¹ es hidrógeno o metilo;

P es hidrógeno o hidroxilo;

M es H o un grupo tal que CO₂M es un ácido carboxílico, un anión carboxilato, un grupo éster farmacéuticamente aceptable o un ácido carboxílico protegido por un grupo protector seleccionado de alilo, benzhidrido, 2-naftilmetilo, bencilo (Bn), sililo, fenacilo, p-metoxibencilo, o-nitrobencilo, p-metoxifenilo, p-nitrobencilo, 4-piridilmetilo y t-butilo; Y es -(CH₂)_n-A, donde n es 1-4 y A es -CN, -N(R²)₂, C(=O)-N(R²)₂, -C(=O)-NR²SO₂N(R²)₂, NR²SO₂N(R²)₂, NH-C(=NR²)-N(R²)₂, -SC(=NR²)-N(R²)₂, en donde cada R² es independientemente H o alquilo C₁-C₄; y

en donde alquilo es un grupo alquilo cíclico, lineal, ramificado o si es apropiado, que incluye formas tanto sustituidas como no sustituidas; los restos con los que el grupo alquilo puede estar sustituido se seleccionan del grupo que consiste en hidroxilo, halo (F, Cl, Br, I), amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato;

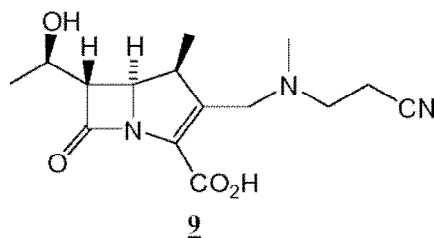
en donde el grupo arilo puede estar sustituido con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en bromo, cloro, flúor, yodo, hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato;

en donde el grupo alcoxi es C₁-C₄ alquilo-O-, con el grupo alquilo opcionalmente sustituido como se describe anteriormente.

[0065] En ciertos subembodimentos, los compuestos de la invención son los compuestos 9, 12, 15, 18, 21, 25 y 62,

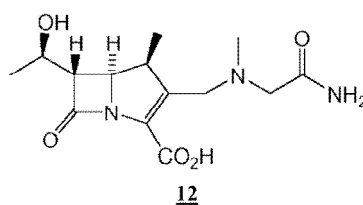
como se muestra en la **Figura 2**.

[0066] En ciertas subembodimentos, el compuesto es el compuesto 9:



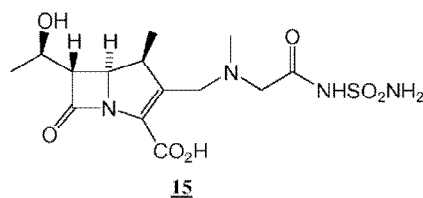
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0067] En ciertas subembodimentos, el compuesto es el compuesto 12:



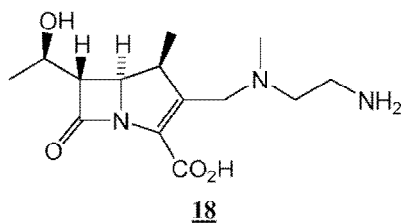
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0068] En ciertas subembodimentos, el compuesto es el compuesto 15:



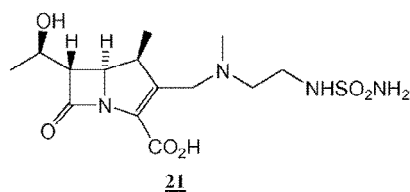
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0069] En ciertas subembodimentos, el compuesto es el compuesto 18:



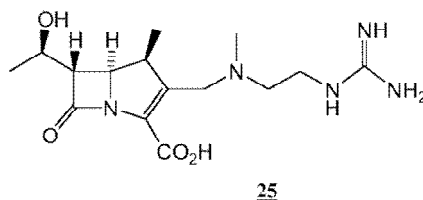
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0070] En ciertos subembodimentos, el compuesto es el compuesto 21:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0071] En ciertas subembodimentos, el compuesto es el compuesto 25:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

PROCESO DE HACER COMPUESTOS

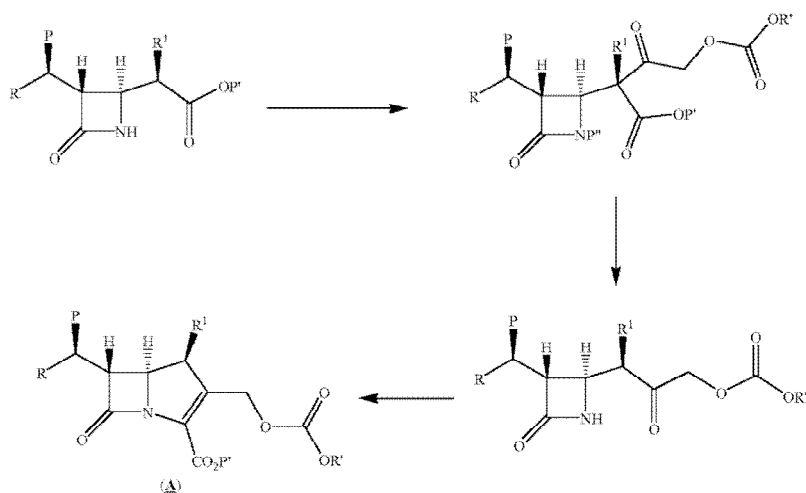
[0072] Los compuestos de la presente invención se pueden preparar utilizando el proceso general descrito en el Esquema 1, a continuación, como el compuesto intermedio de carbapenem **5** ilustrado en la Figura 3. Los reactivos y sustratos usados aquí se pueden comprar o sintetizar de acuerdo con procedimientos conocidos.

[0073] Se describe también que se dirige a una ruta sintética eficaz a los carbapenems de β -metilo a partir de los precursores disponibles con la opción de introducir la funcionalidad según sea necesario. El proceso de síntesis es aplicable a una amplia gama de enlazadores de oxígeno y nitrógeno, así como a otros enlazadores de heteroátomos, tales como azufre y fósforo. Los carbapenems fabricados de acuerdo con la presente invención también pueden usarse como intermedios sintéticos en la preparación de una variedad de otros análogos de carbapenem de β -metilo, así como derivados adicionales obtenidos por manipulaciones de grupos funcionales posteriores.

[0074] También se describen intermedios que son útiles en la preparación de compuestos de la presente invención, así como métodos sintéticos para preparar los compuestos de la invención.

[0075] En una divulgación, el intermedio de carbapenem se sintetiza usando el **Esquema 1**, que se muestra con mayor detalle en la **Figura 3**.

ESQUEMA 1

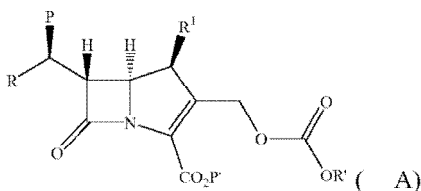


[0076] Este intermedio de carbapenem, que contiene un $-O(C-O)_2R'$ activado, en donde R' es un alquilo, tal como $-O(C-O)_2(i-Bu)$, para lograr el acoplamiento del carbapenem a la cadena lateral heteroaromática, incluido un resto de oxígeno o nitrógeno, para producir un carbapenem de β -metilo.

[0077] También se describen métodos de síntesis eficiente de carbapenem de β -metilo a partir de precursores disponibles con la opción de introducir funcionalidad según sea necesario. Por lo tanto, en una divulgación, los carbapenems se sintetizan utilizando el proceso descrito.

[0078] En una divulgación, el método para preparar carbapenem de β -metilo incluye:

a) preparar u obtener un carbapenem intermedio de la estructura (A), por ejemplo, utilizando el proceso del Esquema 1



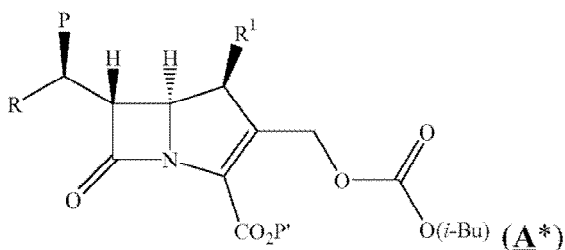
en donde

P, R y R¹ son como se definen anteriormente;
P' es un grupo protector de carboxilo adecuado; y
R' es un alquilo o alquilo sustituido; y entonces

b) acoplar el compuesto de estructura (A) con un resto con un hidroxilo libre, como un alcohol aromático o un alcohol heteroaromático, o una amina mono o disustituida, como una amina aromática o una amina heteroaromática, para obtener un carbapenem de β-metilo; y entonces

c) opcionalmente desproteger el carbapenem de β-metilo, si es necesario.

[0079] En una divulgación ilustrativa, el intermedio de carbapenem (**A**) es el siguiente compuesto (**A***).



La selección de las condiciones de reacción debe tener en cuenta la facilidad de sustitución de -O(CO₂)R en el carbapenem intermedio para formar el carbapenem deseado.

[0080] El proceso de síntesis es aplicable a una amplia gama de enlazadores de oxígeno y nitrógeno, así como a otros enlazadores de heteroátomos, tales como azufre y fósforo. Los carbapenems fabricados de acuerdo con la presente invención también pueden usarse como intermedios sintéticos en la preparación de una variedad de otros análogos de carbapenem de β-metilo, así como derivados adicionales obtenidos por manipulaciones de grupos funcionales posteriores.

[0081] También se describen intermedios que son útiles en la preparación de compuestos de la presente invención, así como métodos sintéticos para preparar los compuestos de la invención.

[0082] Los disolventes adecuados para llevar a cabo los procedimientos de la presente divulgación son disolventes orgánicos inertes, que incluyen, entre otros, alcoholes, aldehídos, amidas, éteres, ésteres, disolventes halogenados, hidrocarburos, glicoles y éteres de glicol, cetonas, nitrilos, y muchos otros disolventes comunes en procesos químicos, así como mezclas de tales disolventes. Estos disolventes inertes pueden usarse solos o en combinación, y pueden ser miscibles o inmiscibles entre sí, con la condición de que los compuestos de interés sean al menos parcialmente solubles en el disolvente o disolventes utilizados. En el caso de utilizar un sistema de solvente inmiscible o de 2 fases, el proceso también puede incluir la adición de un agente de transferencia de fase. Los agentes de transferencia de fase adecuados son conocidos en la técnica, tales como los descritos en Sasson, et al., Handbook of Phase Transfer Catalysis, Kluwer Academic Publishers, 1997.

[0083] En una descripción, el disolvente es DMF, la reacción se lleva a cabo a aproximadamente la temperatura ambiente, utilizando 5 mol ec. de Pd₂dba₃*CHCl₃ (tris(dibencilideneacetona)-dipaladio(0)-cloroform aducto), 30 mol ec. ya sea de P(OEt)₃, sin ácido o base. En ciertos casos, 0,5 ec. Se puede agregar 2,6-lutidina para aumentar la velocidad de reacción. En ciertas revelaciones, 0,5 ec. Se añaden PTSA.

[0084] En una divulgación, la reacción se realiza con dppb (1,4-bis(difenilfosfina)butano) o fosfato de trietilo.

[0085] En una divulgación, la reacción se realiza en ausencia de una base. En otra descripción, la reacción se lleva a cabo en ausencia de un ácido. En una descripción separada, la reacción se lleva a cabo en 2,6-lutidina o monohidrato de ácido p-toluensulfónico.

[0086] Para los fines de la presente invención, los disolventes orgánicos inertes adecuados para usar en la preparación de los compuestos descritos y reivindicados en el presente documento incluyen, entre otros, disolventes aromáticos, tales como benceno, tolueno, cloro benceno, estireno, tetralina, bifenilo, y xilenos; disolventes de éter, tales como éter dietílico, éter n-butílico, éter metilo terc-butílico, tetrahidrofurano (THF) y 1,4-dioxano; disolventes halogenados, tales como cloroformo, bromoformo, tetracloruro de carbono, diclorometano, dicloroetano, tricloroetano, diclorobencina y clorobenceno; alcoholes, incluidos los alcanos C_1 - C_{10} , que pueden ser lineales, ramificados o cíclicos, y pueden estar saturados o insaturados, incluyendo metanol, etanol, 2-propanol, butanol y hexanol; los disolventes de hidrocarburo C_1 - C_{10} , que pueden ser lineales, ramificados o cíclicos, y pueden estar saturados o no saturados, incluidos hexano, heptano, ciclohexano, ciclohexeno y pentano; disolventes de éster y cetona, como acetona, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metilbutilo cetona (2-hexanona), metilo etilo cetona (MEK), metilisobutilo cetona (MIBK), metilo n-butilo cetona (MBK), metilo isopropilo cetona y ciclohexanona; y solventes que contienen nitrógeno, incluyendo acetonitrilo, nitrometano, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), hexametilfosforamida (HMPA), N-metilpirrolidinona (NMP), N,N'-dimetilpropileno urea (DMPU) 1,3-dimetilo-2-oxohexahidropirimidina y N-etilpirrolidinona.

[0087] Las bases adecuadas para uso en la realización de ciertas transformaciones sintéticas descritas en este documento incluyen, entre otros, carbonatos, incluidos carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos, como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de rubidio y carbonato de cesio; carbonatos de metales alcalinotérreos, tales como carbonato de magnesio, carbonato de calcio y carbonato de estroncio; hidróxidos, tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; y bases de metales de transición, tales como hidróxido de zinc. También son adecuadas bases orgánicas para uso como bases en las transformaciones descritas en el presente documento, que incluyen pero no se limitan a trietilamina (TEA); dietilamina; diisopropilamina; N,N-diisopropiletilamina (DIPEA o DIEA, también conocida como base de Hunig); dimetilamina; bencilamina; 4-dimetilaminopiridina (DMAP); ureas, tales como tetrametilurea (TMU); piridina; 2,6-lutidina; imidazol; pirrol; difenilamina; tri-propilamina; ciclohexilamina; trifenilamina; pirrolidina; ureas, tales como tetrametilurea (TMU); y piperidina.

[0088] Como se definió anteriormente, cuando un grupo funcional se denomina "protegido" con un "grupo protector" (aquí representado por la designación de la letra, P), esto significa que el grupo se modifica químicamente para evitar reacciones secundarias no deseadas en el sitio protegido. Los compuestos adecuados para su uso con los compuestos de la presente invención se reconocerán a partir de la presente solicitud, e incluyen aquellos incluidos en dichos textos de referencia estándar conocidos por los expertos en la técnica como Greene, TW y Wuts, PGM, "Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition", Wiley Interscience, Nueva York (1999). Los grupos protectores usados en los compuestos de la presente invención se seleccionan entre alilo, benzhidrido, 2-naftilometilo, bencilo (Bn), sililo, fenacilo, p-metoxibencilo, o-nitrobencilo, p-metoxifenilo, p-nitrobencilo, 4-piridilmetilo, y t-butilo. Otros ejemplos de grupos protectores adecuados incluyen, entre otros, grupos protectores de sililo, que incluyen grupos tri-alquilo C_{1-6} sililo (por ejemplo, grupos trimetilsililo y trietilsililo), difenilsiloxi (por ejemplo, t-butildifenilsililo (TBDPS)), grupos alquilsiloxi C_{1-6} (por ejemplo, terc-butildimetilsililo (TBDMS)), grupos bencilo sustituidos y no sustituidos (por ejemplo, bencilo, benziloxycarbonilo, o-nitrobenciloxycarbonilo, p-nitrobenciloxycarbonilo), carbonilos, tales como 2,2,2-tricloroetiloxycarbonilo (Troc), aliloxycarbonilo (Alloc), y fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc).

[0089] Los procesos de preparación de los compuestos de la presente invención se llevan a cabo adecuadamente a una temperatura en un intervalo de aproximadamente -78°C al punto de ebullición del medio de reacción o disolvente (por ejemplo, de aproximadamente -78°C a aproximadamente 200°C), y se conducen típicamente a una temperatura en un rango de aproximadamente -50°C hasta el punto de ebullición del medio de reacción o disolvente. En una realización, la temperatura está en un intervalo de aproximadamente -20°C al punto de ebullición del medio de reacción o disolvente. En otra descripción, la temperatura está en el intervalo desde aproximadamente -10°C hasta el punto de ebullición del medio de reacción o disolvente.

[0090] Los reactivos utilizados en el proceso actualmente descrito se pueden agregar al recipiente de reacción (también denominado aquí "olla" de reacción, o "fondo redondo") al mismo tiempo, juntos o por separado, o se pueden agregar por separado de manera secuencial en cualquier orden.

USOS EN LA FABRICACIÓN DE UN MEDICAMENTO DE PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

[0091] La presente invención proporciona un uso de una cantidad terapéutica de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable en el mismo, opcionalmente en un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar una infección bacteriana gramnegativa, en un huésped, como un animal, y típicamente un humano. En una realización, la infección bacteriana es una infección bacteriana resistente a fármacos y/o resistente a múltiples fármacos.

[0092] La característica distintiva de las bacterias gramnegativas es la presencia de una doble membrana que rodea a cada célula bacteriana. Aunque todas las bacterias tienen una membrana celular interna, las bacterias gramnegativas tienen una membrana externa única. Esta membrana externa excluye que ciertos medicamentos y antibióticos penetren en la célula, explicando en parte por qué las bacterias gramnegativas son generalmente más resistentes a los antibióticos que las grampositivas. La capacidad patógena de las bacterias gramnegativas generalmente se asocia con ciertos componentes de sus paredes celulares, en particular la capa de lipopolisacáridos (endotoxinas). La membrana externa de las bacterias gramnegativas es rica en lipopolisacáridos. Si las bacterias gramnegativas ingresan al torrente sanguíneo, el lipopolisacárido puede desencadenar una cascada de eventos, que incluyen fiebre alta y una caída en la presión arterial. A diferencia de las bacterias grampositivas, que asumen un color violeta en la tinción de gram, las bacterias gramnegativas incorporan la contratinción en lugar de la tinción primaria. Debido a que la pared celular de las bacterias gram (-) es alta en contenido de lípidos y baja en contenido de peptidoglicano, el cristal violeta primario se escapa de la célula cuando se agrega el decolorante. La mayoría de las enfermedades entéricas (relacionadas con el intestino) también se pueden atribuir a este grupo de bacterias.

[0093] Los ejemplos de bacterias gramnegativas incluyen *Aeromonas* sp., *Acinetobacter* sp. tales como *Acinetobacter baumannii* (o *A. calcoaceticus*), *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides* sp. *Bacteroides fragilis*, *Bartonella*, *Bdellovibrio* spp., *Bordetella pertussis*, *Brucella* sp., *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia pseudomallei*, *Campylobacter* sp., *Capnocytophaga* sp., *Cardiobacterium hominis*, *Chlamydia* sp., *Chlamydia pneumoniae*, *Enterobacter* sp., *Escherichia coli*, *Francisella tularensis*, *Flavobacterium* sp., *Fusobacterium* sp., *Helicobacter pylori*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Klebsiella* spp. tales como *Klebsiella pneumoniae*, *Kingella kingae*, *Legionella* spp. *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella pestis*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Prevotella* sp., *Proteus* spp., *Providencia*, *Pseudomonas* spp. tales como *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* spp. *Salmonella enteritidis* y *Salmonella typhi*, *Serratia marcescens*, *Shigella* spp., *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia enterocolitica* (Yersinia). Además, algunos organismos simplemente tienden a no estar bien diferenciados por la tinción de gram, a pesar de cualquier afiliación filogenética conocida con los gramnegativos o grampositivos. *Rickettsia prowazekii*, *Rickettsia rickettsii* y *Treponema pallidum*. Las clamidias son cocos pequeños, gramnegativos, sin peptidoglicanos, que son parásitos intracelulares obligados de los animales. Las espiroquetas son bacterias quimioheterotróficas cuyas células están estrechamente enrolladas o se asemejan a un resorte estirado con envolturas de células de tipo gramnegativo. Las espiroquetas incluyen *Spirillum minus*, *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme), *Leptospira* spp. (*leptospirosis*) y *Treponema pallidum* (*sífilis*). Las rickettsias y los actinomicetos también son bacilos pleomorfos gramnegativos y cocobacilos que son parásitos intracelulares obligados de eucariotas transmitidos generalmente por insectos y garrapatas.

[0094] También se describen métodos para inhibir la infección bacteriana en un huésped. La inhibición de la replicación bacteriana o el tratamiento de una infección en una célula puede medirse mostrando una reducción en la replicación bacteriana en una célula a un nivel inferior al nivel en una célula idéntica, a la que no se le administró el compuesto de la invención. La reducción puede ser de aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, aproximadamente 99,9% o más. El nivel de replicación bacteriana en una célula puede evaluarse mediante cualquier método conocido. Por ejemplo, el nivel de replicación bacteriana en una célula puede evaluarse evaluando el número de partículas bacterianas o la cantidad de un componente bacteriano, como una proteína bacteriana, una enzima bacteriana o ácido nucleico bacteriano, en la célula o en líquido o residuos asociados con la célula. El número de bacterias infecciosas en una célula se puede evaluar, por ejemplo, en un ensayo de placa. El nivel de un componente bacteriano, como una proteína o enzima bacteriana en una célula, se puede evaluar utilizando técnicas analíticas estándar de bioquímica de proteínas, como, por ejemplo, el uso de un ensayo de actividad para una enzima bacteriana, o el uso de transferencia de Western o electroforesis en gel cuantitativa. Para una proteína bacteriana. Los niveles de ácido nucleico bacteriano en una célula pueden evaluarse utilizando técnicas analíticas estándar como la transferencia Northern y la transferencia Southern o la cuantificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

TERAPIAS DE COMBINACIÓN Y ALTERNACIÓN

[0095] En una realización de la invención, uno o más agentes terapéuticos, incluyendo particularmente agentes antimicrobianos tales como agentes antibióticos que son efectivos contra bacterias gram negativas, se pueden usar en combinación y/o alternancia con el compuesto/composición de la presente invención. Lograr un efecto terapéutico aditivo y/o sinérgico.

[0096] Los compuestos activos pueden administrarse en combinación, alternancia o pasos secuenciales con otro agente antibacteriano. En la terapia de combinación, las dosis efectivas de dos o más agentes se administran juntas, mientras que en la terapia de alternancia o de etapas secuenciales, una dosis efectiva de cada agente se administra de forma serial o secuencial. Las dosis administradas dependerán de las tasas de absorción, inactivación y excreción del fármaco, así como de otros factores conocidos por los expertos en la técnica. Se debe tener en cuenta que los valores de dosificación también variarán con la gravedad de la afección a aliviar. Debe entenderse además que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos y los programas deben ajustarse a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o

supervisa la administración de las composiciones. En algunas realizaciones, un agente antibacteriano que exhibe un CE_{50} de 10-15 μ M o menos, o típicamente menos de 1-5 μ M.

[0097] En una realización particular, la combinación incluye un inhibidor de la β -lactamasa, tal como el ácido clavulánico, que se ha utilizado en la administración de cantidades profilácticas de antibióticos en pacientes. Aunque el ácido clavulánico tiene cierto grado de actividad bacteriana, su función principal es como inhibidor de la beta-lactamasa. El ácido clavulánico tiene una estructura similar a los antibióticos beta-lactámicos, pero se une de manera irreversible a las enzimas beta-lactamasas. Usado con un combinación con los antibióticos beta-lactámicos, se ha convertido en uno de los antibióticos más recetados en el mundo occidental, prolongando la vida efectiva de antibióticos como la ampicilina (como en Augmentin® de GSK).

[0098] Es posible que puedan surgir variantes de bacterias resistentes a los fármacos después de un tratamiento prolongado con un agente antibacteriano. La eficacia de un fármaco contra la infección bacteriana puede prolongarse, aumentarse o restablecerse administrando el compuesto en combinación o alternancia con un segundo agente antibacteriano, o quizás un tercero, por ejemplo, por ejemplo con un sitio de actividad diferente al del fármaco principal. Alternativamente, la farmacocinética, la biodistribución u otro parámetro del fármaco se pueden alterar mediante dicha combinación o terapia de alternancia.

[0099] Los agentes antibióticos adecuados se describen, por ejemplo, en Physician's Desk 30 Reference (PDR), Medical Economics Company (Montvale, NJ), (53ª edición), 1999; Mayo Medical Center Formulary, versión íntegra, Mayo Clinic (Rochester, MN), enero de 1998; Merck Index An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals, (11ª edición), Merck & Co., Inc. (Rahway, NJ), 1989; University of Wisconsin Antimicrobial Use Guide, <http://www.medsch.wisc.edu/clinsci/5amcg/amcg.html>; Introduction on the Use of the Antibiotics Guideline, of Specific Antibiotic Classes, Universidad de Thomas Jefferson, http://jeffline.tju.edu/CWIS/OAC/antibiotics_guide/intro.html; y referencias citadas en el mismo.

[0100] Los ejemplos no limitantes de agentes que pueden usarse en combinación o alternancia con los compuestos de la invención incluyen: aminoglucósidos, antibióticos β -lactámicos, cefalosporios, macrólidos, antibióticos misceláneos, penicilinas, tetraciclinas, antifúngicos, agentes antimaláricos, agentes antituberculosis, antibacterianos, leprostáticos, antiinfecciosos diversos, quinolonas, sulfonamidas, antiinfecciosos urinarios, antibióticos nasales, antibióticos oftálmicos, antibacterianos oftálmicos, quinalcones oftálmicos, sulfonamidas oftálmicas, antibióticos de la piel y de la membrana mucosa, antibacterianos de la piel y de la membrana mucosa, antiinfectivos varios de la piel y de la membrana mucosa, escabidas de la piel y de la mucosa membrana y pedulicidas, antineoplastos de la piel y de la membrana mucosa, nitrofuranos y oxazolidinonas.

[0101] Los compuestos específicos incluyen, por ejemplo, amikacina (sulfato de amikacina); Cramamieína (sulfato de gentamicina); Nebcinina (sulfato de tobramicina); Netromicina (sulfato de netilmicina); sulfato de estreptomina; y TOBI (tobramicina), Azactam (aztreonam); Cefotan (cefotetan); Lorabid (loracarbef); Mefoxina (cefotaxima); Merrem (meropenem); y Primaxina (imipenem y cilastatina para suspensión inyectable); Ancef (cefazolina); Ceclor (cefaclor); Cedax (cefibuteno); Cefizox (sodio de cefizoxima); Cefóbido (cefoperazona sódica); Cefina (cefuroxima axetilo); Cefzil (cefprozilo); Ceftaz (ceftazidima); Claforan (cefotaxima); Duricef (monohidrato de cefadroxilo); Fortaz (ceftazidima); Keflex (cefalexina); Keftab (cefalexina HCl); Kefurox (cefuroxima); Kefzol (cefazolina); Mandol (nafato de cefamandol); Maxipime (cefepime HCl); Monocid (cefonicid sodio); Omnicef (cefdinir); Rocefin (ceftriaxona); Suprax (cefixima); Tazicef (ceftazidima); Tazidime (ceftazidima); Vantina (proxetilo de cefpodoxima); y Zinacef5 (cefuroxima); Biaxina (claritromicina); Dynabac (diritromicina); EES 200 (eritromicina etilsuccinato); EES 400 (etilsuccinato de eritromicina); Ery-Ped 200 (etilsuccinato de eritromicina); EryPed 400 (etilsuccinato de eritromicina); Ery-Tab (tabletas de liberación retardada de eritromicina); Estearato de eritrocina (estearato de eritromicina); Ilosona (eritromicinesolato); PCE Dispertab (partículas de eritromicina en tabletas); Pediazol (eritromicina etilo-succinato y sulfoxazol acetilo para suspensión oral); Tao (troleandomicina); Zithromax (azitromicina); y la eritromicina; Cleocin HCl (clorhidrato de clindamicina); Cleotin Fosfate (fosfato de elindamicina); Coli-Mucina M (colistimet-odio sódico); y Vancocin HCl (hidrocloruro de vancomicina); Amoxilo (amoxicilina); Augmentina (amoxicilina/clavulanato potásico); Bicilina CR 900/300 (Penicilina G benzatina y Penicilina G suspensión de procaína); Bicilina CR (penicilina G benzatina y penicilina G suspensión de procaína); Bicillin LA (suspensión de benzatina de penicilina G); Geoeilina (carbicilina indanilo sódico); Mezlina (mezlocilinsodio estéril); Omnipen (ampicilina); Pen-Vee K (penicilina V potásica); Pfizerpen (penicilina G potasio); Pipracilo (piperacilina sódica); Speetrobid (bacampicilina-HCl); Ticar (ticarcilina disódica); Timentina (ticarcilina disódica y clavulanato potásico); Unasyn (ampicilina sódica/sulbactam sódico); Zosyn (piperacilina sódica y tazobactam sódico); y dicloxacilina sódica; Acromicina V (tetraciclina HCl); Declomicina (demeclociclina HCl); Dinacina (minociclina HCl); Minocina (clorhidrato de minociclina); Monodox (cápsulas de monohidrato de doxiciclina); Terramicina (oxitetraciclina); Vectrina (clorhidrato de minociclina); Calcio de vibramicina (doxiciclina sódica); Vibramicina Hiclate (doxiciclina hyclate); Vibramicina Monohidrato (doxiciclina monohidrato); Vibra-Tabs (doxiciclina-hidrato); Declomicina (demeclociclina HCl); Vibramicina (doxiciclina); Dinacina (Minocilina HCl); Terramicina (oxitetraciclina HCl); Acromicina V cápsulas 5 (tetraciclina HCl); Linco-micinas; y Cleotina HCl (clindamicina HCl); Abelcet (complejo lipídico de anfotericina B); AmBisome (anfotericina B); Amphotec (anfotericina B colesterol sulfatocomplejo); Ancobon (flucitosina); Diflucan (fluconazol); Fulvicina P/Gamma (griseofulvina de ultramicrotamaño); Fulvicina P/G 165 y 330 (griseofulvina ultramicrotamaño); Grifulvina V (griseofulvina); Gals-PEG (gxiseofulvina ultramicrotamaño); Lamisilo (clorhidrato de terbinafina); Nizoral

(ketoconazol); Anfotericina B; Lotrimina (clotrimazol); Comprimidos de dapsona (dapsona); Diflucan (fluconazol); Crema Monistat-Derm (miconazol); Micostalina Crc .am (nistatina); y Sporanox (itraconazol); Clorhidrato de araleno (cloroquina HCl); Fosfato de araleno (fosfato de cloroquina); Dataprim (pirimetamina); Ladam (meflorina HCl); y Plaquenil (sulfato de hidroxycloquinina); Sulfato de capastato (capreomicinsulfato); Myambutol (clorhidrato de etambutol); Micobutina (cápsulas de rifabutin); Nydrazid (inyección de isoniácida); Paser (ácido aminosalicílico); Prifiin (rifapentina); Comprimidos de pirazinamida (pirazinamida); Rifadin (cápsulas de rifampicina); Rifadin IV (rifampicina inyectable); Rifamato (rifampicina e isoniácida); Rifater (rifampicina, isoniácida y pirazinamida); Seromicina (cápsulas de cicloserina); Estreptomycina-sulfato; Tice BCG (vacuna BCG); Cicloserina (cápsulas de seromicina); Urised (Metenamina); y Trecator-SC (tabletas de etionamida); Alferón N (interferón alfa-n3); Crixivan (indinavir sulfato); Citoveno (ganciclovir); Citoveno -IV (ganciclovir sódico); Epivir (lamivudina); Famvir (famciclovir); Flumadina (rimantadina HCl); Foscavir (foscamet sódico); Hivid (zalcitabina); Intron A (interferón alfa-2b); Invirasa (mesilato de saquinavir); Norvir (ritonavir); Terapia de combinación de Rebetron, que contiene Rebetrol (ribavirina) e Intron A (interferón alfa-2b); Rescriptor (mesilato de delavirdina); Retrovir (ziduvudina); Retrovir IV (ziduvudina); Symmetrel (amantadina HCl); Sinagis (palivizumab); Valtrex (valaciclovir HCl); Videx (didanosina); Viracept (mesilato de nelfinavir); Viramune (nevirapina); Virazol (ribavirina); Vistide (cidofovir); Zerit (estavudina y sulfametoxazol); Jarabe de Symmetrel (amantadina HCl); Comprimidos de Combivir (lamiduvina); y Zovirax (aciclovir); Tabletas de dapsona (dapsona); Daraprim (pirimetamina); Flagyl 375 (metronidazol); Tabletas Flagyl ER (metronidazol); Flagyl IV (metronidazol); Furoxona (furazolidona); Mepron (atovacuna); y Neutrexina (tfimetrexato glucuronato); Cipro (ciprofloxacina HCl); Floxina (ofloxacina); Levaquin (levofloxacina); Mazaquin (lomefloxacin HCl); Noroxina (norfloxacina); Pen-etrex (enoxacina); Raxar (grepafloxacina HCl); Trovan (mesilato de trovafloxacina); y Zagam (esparfloxacina); Bactrim (Trimetoprim y sulfametoxazol); Bactrim D_s (IriMetoprim y sulfametoxazol doble concentración); Pediazol (etilsuccinato de eritromicina y sulfisoxazol acetilo); Septra (trimetoprim y sulfametoxazol); Septra D_s (trimetoprim y sulfametoxazol); Co-trimoxazol, sulfadiazina, infusión de Batrim IV (sulfametoxazol); Sulfapiridina y pediazol (etilsuccinato de eritromicina y sulfisoxazol acetilo); Furdantina (nitrofurantoina); Macrobid (macrocrisales de monohidrato de nitrofurantoina); Macroantina (macrocrisales de nitrofurantoina); Monurol Sachet (fosfomicina trometamina); Cápsulas de Neggram (ácido nalidixico); Septra (trimetoprim y sulfametoxazol); Septra D_s (trimetoprim y sulfametoxazol); Ureado (una combinación de los antisépticos metenamina, azul de metileno, fenil salicilato, ácido benzoico y para-simpatolíticos (sulfato de atropina) hiosciamina); (oxitetraclina HCl, sulfametizol y fenazopiridina HCl); (mandelato de metamina); Bactroban (mupirocina); Cloromicetina oftálmica (cloramfenicol); Cortisporina (neomicina y polimixina [3 sulfatos y crema de acetato de hidrocortisona]; Iloticina (pomada oftálmica de eritromicina); NeoDecadron (sulfato de neomicina - fosfato sódico de dexametasona); Polytrim (tfimetoprim y politixina [solución oftálmica de 3 sulfatos]; Terra-Cortril (oxitetraclina HCl y acetato de hidrocortisona); Terramicina (oxitetraclina); y TobraDex (tobramicina y suspensión oftálmica de dexametasona y ungüento); Vita-A ungüento oftálmico, (vidatabina); (solución norfloxacina oftálmica; Ciloxan oftálmico y pomada (Ciprofloxacina HCl); Ocuflux solución oftálmica (ofloxacina), Blefamida oftálmica recurren a las personas (por ejemplo: sodio de sulfacetamida) y Blefamida oftálmico recurren a las personas que entren en contacto con nosotros. (eritromicina); Bactroban (mupirocina); Benzamicina (gel tópico de eritromicina-peróxido de benzoilo); Betadina (povidona-odina); Clotet T (solución tópica de clindamicinofosfato); sulfatos y crema de acetato de hidrocortisona; Emgel (eritromicina); Erycette (solución tópica de eritromicina); Garamicina (sulfato de gentamicina); Klaron (loción de sulfacetamida de sodio); Micostatina (crema de nistatina); Theramicina Z (eritromicina); cloromicetina (pomada oftálmica de cloranfenicol); cortisporina (neomicina y sulfatos de polimixina B, bacitracina de zinc e hidrocortisona, pomada oftálmica); iloticina (eritromicina); NeoDeedron (sulfato de neomicina-dexametasona fosfato de sodio); Polytrim (trimetoprima y sulfato de polimixina B); Terra-Cortril (oxitetraclina HCl y acetato de hidrocortisona); Terramicina (oxitetraclina); Exelderm (nitrato de sulconazol); Fungizone (suspensión oral de anfotericina B); Lamisilo (crema de clorhidrato de terbinafina); Loprox (ciclopiroxolamina); Lotrimina (clotrimazol); Lotrisona (clotrimazol y dipropionato de betametasona); Mentax (butenafina HCl); Monistat-Denn (nitrato de miconazol); Micelex (clotrimazol); Micostatina (nistatina); nafina (nattifina HCl); Nizoral (acetconazol); Nistop (nistatina); Oxistato (nitrato de oxiconazol); Selsun Rx (loción de sulfuro de selenio al 2,5%); y espectazol (nitrato de econazol); Denavir (crema de penciclovir); y Zovirax (aciclovir); Peróxido de coenzilo benzashave); Betadina (povidona yodada); Betasept (gluconato de clorhexidina); Cetafilo (sustituto del jabón); Clorpactin WCS-90 (oxicloroseno sódico); Tabletas de dapsona (dapsona); Desquam-E Coenzilo peróxido); Desquam-X (peróxido de benzoilo); Hibiclen (gluconato de clorhexidina); Hibistat (gluconato de ehlorhexidina); Impregón (tetraclorosalicilanilida 2%); MetroCream (metronidazol); MetroGel (metronidazol); Noritato (metronidazol); pHiso-hex (limpiador detergente hexaclorofeno); Sulfacet-R (sulfacetamida sódica 10% y azufre 5%); Sulfamilon (acetato de materia); Peróxido de coenzilo de tfiaz); y hidróxido de peróxido de coenzilo Vanóxido-HC); Acticina (permetrina); Elimita (permetrina); Eurax (crotamitón); Efudex (fluorouracilo); Fluoroplex.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

- 60 **[0102]** Los huéspedes, incluidos los seres humanos, pueden tratarse administrando al paciente una cantidad eficaz del compuesto activo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en presencia de un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los materiales activos pueden administrarse por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral, parenteral, intravenosa, intradérmica, subcutánea o tópica, en forma líquida o sólida.
- 65 **[0103]** Una dosis opcional del compuesto para el tratamiento de una infección bacteriana (como una bacteria gram negativa) es de aproximadamente 1 a 50 mg/kg, o 1 a 20 mg/kg, de peso corporal por día, más generalmente de 0,1

a alrededor de 100 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día. El intervalo de dosificación eficaz de las sales farmacéuticamente aceptables se puede calcular en función del peso del nucleósido original que se administrará. Si la sal exhibe actividad en sí misma, la dosis efectiva se puede estimar como antes usando el peso de la sal, o por otros medios conocidos por los expertos en la técnica.

[0104] Opcionalmente, el ingrediente activo debe administrarse para alcanzar concentraciones plasmáticas máximas del compuesto activo de aproximadamente 0,2 a 70 M, por ejemplo, aproximadamente 1,0 a 10 uM. Esto se puede lograr, por ejemplo, mediante la inyección intravenosa de una solución de 0,1 a 5% del ingrediente activo, opcionalmente en solución salina, o administrada como un bolo del ingrediente activo. La concentración de compuesto activo en la composición del fármaco dependerá de las tasas de absorción, inactivación y excreción del fármaco, así como de otros factores conocidos por los expertos en la técnica. Debe entenderse además que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los rangos de concentración establecidos en este documento son solo ejemplares, y no están destinados a limitar el alcance o la práctica de la composición reivindicada. El ingrediente activo se puede administrar de una vez, o se puede dividir en varias dosis más pequeñas para administrar a intervalos variables de tiempo.

[0105] El compuesto se administra convenientemente en una unidad de cualquier forma de dosificación adecuada, que incluye pero no se limita a una que contiene de 7 a 3.000 mg, o de 70 a 1.400 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria. Una dosis de 50-1.000 mg es opcional.

[0106] El compuesto activo se puede administrar en un vehículo farmacéuticamente aceptable disponible en la técnica, y se puede administrar por una vía de administración elegida. Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse, envasarse o venderse en una variedad de formulaciones que pueden ser adecuadas para una o más vías de administración tales como, por ejemplo, oral, intravenosa, intramuscular, tópica, subcutánea, rectal, vaginal, parenteral, pulmonar, Intranasal, bucal, oftálmica u otra vía de administración. Los materiales activos se pueden administrar en forma líquida o sólida. Otras formulaciones contempladas incluyen nanopartículas proyectadas, preparaciones liposomales, eritrocitos resellados que contienen el ingrediente activo y formulaciones de base inmunológica.

[0107] El compuesto activo se puede administrar por vía intravenosa o intraperitoneal por infusión o inyección. Las soluciones del compuesto activo o sus sales se pueden preparar en agua o solución salina, opcionalmente mezclada con un surfactante no tóxico. Las dispersiones se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetina, mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

[0108] Las formas de dosificación farmacéutica adecuadas para inyección o infusión pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el ingrediente activo que se adaptan para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones estériles inyectables o infundibles, opcionalmente encapsuladas en liposomas. La forma de dosificación definitiva es opcionalmente estéril, fluida y estable en condiciones de fabricación y almacenamiento. El vehículo o vehículo líquido puede ser un medio de dispersión solvente o líquido que comprende, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos y similares), aceites vegetales, ésteres glicéricos no tóxicos y mezclas adecuadas de los mismos.

[0109] Para la administración terapéutica oral, el compuesto activo puede combinarse con uno o más excipientes y usarse en forma de tabletas ingeribles, tabletas bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Dichas composiciones y preparaciones pueden contener al menos un 0,1% (p/p) de compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variar, por ejemplo, desde aproximadamente el 0,1% hasta casi el 100% del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá un nivel de dosificación eficaz tras la administración.

[0110] Los comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener uno o más de los siguientes: aglutinantes, como celulosa microcristalina, goma de tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes, tales como fosfato dicálcico, almidón o lactosa; un agente desintegrante, tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, primogel y similares; un lubricante, tal como estearato de magnesio o esteroides; un deslizante, tal como dioxido de silicio coloidal; un agente edulcorante, tal como sacarosa, fructosa, lactosa, sacarina o aspartamo; un agente saborizante como menta, metilsalicilato, aceite de gaulteria, o sabor a cereza; y un agente antibacteriano peptídico, como la envuvirtida (Fuzeon™). Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido, como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Varios otros materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar de otro modo la forma física de la forma de dosificación unitaria sólida.

[0111] En una realización, los compuestos activos se preparan con vehículos que protegerán el compuesto contra la

eliminación rápida del cuerpo, como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes y sistemas de administración microencapsulados. Se pueden usar polímeros biodegradables y biocompatibles, como etilvinilacetato, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido polilacético. Los métodos para la preparación de tales formulaciones serán evidentes para los expertos en la técnica. Los materiales también se pueden obtener comercialmente de Alza Corporation.

[0112] También se pueden desarrollar otras formulaciones. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse en suspensiones liposomales (incluidos liposomas dirigidos a células infectadas con anticuerpos monoclonales para antígenos bacterianos). Estos pueden prepararse de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se describe en la patente de EE.UU. N° 4.522.811. Por ejemplo, las formulaciones de liposomas se pueden preparar en una variedad de lípido(s) (tales como estearoilo fosfatidilo etanolamina, estearoilfosfatidilcolina, aracadoilfosfatidilcolina y colesterol).

[0113] Una composición farmacéutica de la invención puede prepararse, envasarse o venderse en una formulación adecuada para administración rectal. Dicha composición puede estar en forma de, por ejemplo, un supositorio, una preparación de enema de retención y una solución para irrigación rectal o colónica. Una composición farmacéutica de la invención también puede prepararse, envasarse o venderse en una formulación adecuada para administración vaginal. Dicha composición puede estar en forma de, por ejemplo, un supositorio, un material insertado por vía vaginal impregnado o revestido, tal como un tampón, una preparación de ducha o una solución para irrigación vaginal.

[0114] Una composición farmacéutica de la invención puede prepararse, envasarse o venderse en una formulación adecuada para administración pulmonar a través de la cavidad bucal. Dicha formulación puede comprender partículas secas que comprenden el ingrediente activo y que tienen un diámetro en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7 nanómetros, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 nanómetros. Dichas composiciones están convenientemente en forma de polvos secos para administración, que pueden incluir partículas en las que al menos el 98% de las partículas en peso tienen un diámetro mayor que 0,5 nanómetros y al menos el 95% de las partículas en número tienen un diámetro menor de 7 nanómetros típicamente, al menos el 95% de las partículas en peso tienen un diámetro mayor que 1 nanómetro y al menos el 90% de las partículas en número tienen un diámetro menor de 6 nanómetros. El ingrediente activo también puede estar en forma de gotitas de una solución o suspensión, por ejemplo, aquellas que tienen un diámetro promedio en el rango de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 200 nanómetros.

[0115] Las formulaciones descritas en el presente documento como útiles para la administración pulmonar también son útiles para la administración intranasal de una composición farmacéutica de la invención. Otra formulación adecuada para la administración intranasal es un polvo grueso que comprende el ingrediente activo y que tiene una partícula promedio de aproximadamente 0,2 a 500 micrómetros.

[0116] Una composición farmacéutica de la invención se puede preparar, envasar o vender en una formulación adecuada para administración oftálmica. Para la administración tópica, los presentes compuestos pueden aplicarse en forma pura, es decir, como un líquido. Sin embargo, típicamente, los compuestos se administran a la piel como composiciones o formulaciones, en combinación con un vehículo dermatológicamente aceptable. Los vehículos sólidos útiles incluyen sólidos finamente divididos tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y similares. Los vehículos líquidos útiles incluyen agua, alcoholes, glicoles y mezclas de dos o más de estos, en los cuales los presentes compuestos pueden disolverse o dispersarse a niveles efectivos, opcionalmente con la ayuda de surfactantes no tóxicos. Se pueden agregar adyuvantes tales como fragancias y agentes antimicrobianos adicionales para optimizar las propiedades para un uso dado. Las composiciones líquidas resultantes se pueden aplicar utilizando almohadillas absorbentes, se pueden usar para impregnar vendajes u otros apósitos, o se pueden rociar sobre el área afectada utilizando pulverizadores de tipo bomba o aerosoles.

[0117] Los compuestos/composiciones de la presente invención se administran opcionalmente en una formulación de liberación controlada, que puede ser un polímero, hidrogel o ganogel degradable o no degradable u otra construcción física que modifique la bioabsorción, semivida o biodegradación del agente activo. La formulación de liberación controlada puede ser un material que se pinta o se aplica de otra manera en el sitio afectado, ya sea interna o externamente. En una realización, la invención proporciona un bolo o implante biodegradable. La formulación de liberación controlada con el agente de imágenes seleccionado apropiadamente se puede usar para recubrir un órgano o tejido trasplantado para prevenir el rechazo. Alternativamente, puede implantarse o aplicarse de otro modo cerca del sitio de la infección potencial.

[0118] Los espesantes tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales y ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados también pueden emplearse con portadores líquidos para formar pastas, geles, pomadas, jabones y similares para untar, para aplicación directamente a la piel del usuario.

[0119] El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables también se puede mezclar con otros materiales activos que no afecten la acción deseada, o con materiales que complementen la acción deseada, como

antibióticos, antifúngicos, antiinflamatorios u otros antibacterianos. Incluidos otros compuestos nucleósidos. Las soluciones o suspensiones utilizadas para aplicación parenteral, intradérmica, subcutánea o tópica pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril como agua para

inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes anti-bacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como el ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad como el cloruro de sodio o la dextrosa. La preparación madre se puede incluir en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples de vidrio o plástico. Si se administra por vía intravenosa, los vehículos útiles son solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PS).

[0120] En una realización, los compuestos activos se preparan con vehículos que protegerán el compuesto contra la eliminación rápida del cuerpo, como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes y sistemas de administración microencapsulados. Se pueden usar polímeros biodegradables y biocompatibles, como etilenvinilacetato, polianhidridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Los métodos para la preparación de tales formulaciones serán evidentes para los expertos en la técnica. Los materiales también se pueden obtener comercialmente de Alza Corporation.

[0121] La concentración del (de los) compuesto(s) en una composición líquida, tal como una loción, variará, por ejemplo, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 95% en peso, o de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 25% en peso. La concentración en una composición semisólida o sólida tal como un gel o un polvo oscilará, por ejemplo, desde aproximadamente el 0,1% hasta el 100% en peso, o desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 5% en peso. Las dosis únicas para inyección intravenosa, administración subcutánea, intramuscular o tópica, infusión, ingestión o supositorio generalmente serán de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 5.000 mg, y se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 veces al día, para alcanzar niveles de aproximadamente 0,01 a alrededor de 500 mg/kg, para adultos.

[0122] La invención también incluye uno o más compuestos descritos en el presente documento, o cualquier combinación de los mismos, o una sal de los mismos, en una cantidad eficaz para inhibir la replicación bacteriana (tal como una bacteria gramnegativa) en un huésped. El compuesto puede ser útil para inhibir la replicación bacteriana en una célula o la neutralización (es decir, la inactivación) de bacterias extracelulares. Como se usa en este documento, inhibir la replicación bacteriana en un huésped significa reducir la carga bacteriana en un huésped a un nivel que es menor que el nivel de la carga bacteriana en un huésped idéntico al que no se le administró el compuesto. La carga bacteriana en un mamífero puede reducirse en aproximadamente 1 a 12 log₁₀ o más en relación con un mamífero por lo demás idéntico al que no se le administró el compuesto. La carga bacteriana en un mamífero puede evaluarse mediante una serie de métodos conocidos en la técnica como, por ejemplo, obtener una muestra de tejido o fluido del mamífero y evaluar la cantidad de componentes bacterianos en el mamífero contenido en el mismo usando tecnología que es inmunológica, de naturaleza bioquímica o biológica molecular y que es bien conocida por el experto en la materia y que se describe en otra parte en el presente documento. La inhibición de la replicación bacteriana en una célula se evalúa utilizando ensayos similares o idénticos a los utilizados para evaluar la carga bacteriana en un mamífero.

[0124] También se describe un kit para administrar un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica, a un huésped para el tratamiento de una infección bacteriana (tal como una bacteria gramnegativa). Típicamente, el anfitrión es un humano. El kit comprende uno o más compuestos de la invención, o una combinación de los mismos, y opcionalmente un material de instrucción, que describe la administración adventicia de la composición al mamífero por cualquiera de las vías de administración descritas en este documento. En otra descripción, este kit comprende un disolvente (típicamente estéril) adecuado para disolver o suspender la composición de la invención antes de administrar el compuesto al mamífero.

EJEMPLOS

[0125] El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones adjuntas. Cualquiera de los siguientes ejemplos que no están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas se describen con fines de referencia.

[0126] Los puntos de fusión se determinaron en un dispositivo de laboratorio Mel-temp II y no están corregidos. Los espectros de resonancia magnética nuclear se obtuvieron en un GE 300 Plus (300 MHz), un Varian INOVA 400 (400 MHz) y un espectrómetro Varian INOVA 600 (600 MHz); los cambios químicos (δ) se reportan en partes por millón (ppm), y las señales se describen como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), bs o brs (singlete ancho), dd (doblete de doblete), y m (multiplete). Los espectros UV se obtuvieron en un espectrofotómetro Beckman DU 650. Los espectrómetro MS de espectros de masas se midieron en un sector de enfoque doble Micromass Inc. Autospec High Resolution de doble enfoque (EBE). Los espectros de infrarrojos se obtuvieron en un espectrómetro Nicolet 510 FT-IR. Todas las reacciones se monitorizaron usando cromatografía de capa fina en Analtech, placas de GF de gel de sílice de 200 mm. Se obtuvieron 1,2-dicloroetano seco, diclorometano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y THF secando sobre tamices moleculares 4A.

ABREVIATURAS:**[0127]**

- 5 ACN: acetonitrilo
 DCE: 1,2-dicloroetano
 DCM: diclorometano
 DDQ: diclorodiquinona
 DIEA: diisopropiletilo amina
 10 DIH₂O: agua desionizada
 DMAP: 4-dimetilamino piridina
 DMF: N,N-dimetilo formamida
 DPPB: 1,4-bis(difenilfosfina)butano
 LAH: hidruro de litio y aluminio
 15 LHMDs: hexametildisilazida de litio
 Pd/C: paladio sobre carbono
 PNB: *p*-nitrobencilo
 PTSA: ácido *p*-toluensulfónico monohidrato
 TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio
 20 TBDMS: t-butildimetilsililo
 TEA: trietilamina
 TES: trietilsililo
 AGT: ácido trifluoroacético
 THF: tetrahidrofurano
 25 TLC: cromatografía de capa fina
 TBDPS: t-butildifenilsililo

Preparación del Intermedio Carbapenem (CPI) 5

- 30 **[0128]** El intermedio de carbapenem (CPI) **5** se preparó de acuerdo con el esquema sintético mostrado en la **FIGURA 3**. En la primera etapa del proceso, el propionato de bencilo se hace reaccionar con metilo éster de ácido isobutoxicarboniloxiacético en un disolvente a baja temperatura en presencia de LDA para formar el cetoéster **A**. El cetoéster **A** luego se pone en contacto con la acetoxiacididina **B** (preparada por cualquier número de rutas sintéticas conocidas) en un disolvente, y se agrega carbonato de sodio. La reacción envejece durante un período de tiempo a una temperatura tal que la reacción se completa sustancialmente, generando la lactama **C** diana.

- [0129]** La lactama **C** se disuelve en un disolvente, como DMF, al que se le agrega una base adecuada (como DIEA) y TBSOTf, y la mezcla se deja envejecer durante un período de tiempo a una temperatura. Después del trabajo, se aísla el bis-TBS-cetoéster **D**.

- 40 **[0130]** El cetoéster **D** bruto se disuelve en acetato de etilo en un recipiente de reacción apropiado. Se añaden ácido fórmico y un catalizador, como Pd/C, al recipiente de reacción, y la mezcla completa se hidrogena a una presión de hidrógeno adecuada (40-50 psi) durante un período de tiempo tal que la reacción de descarboxilación se lleva a cabo. La mezcla de reacción se filtra sobre una almohadilla de Celite® y el disolvente se elimina al vacío. El producto **E** se aísla después de la purificación por cromatografía en columna.

- [0131]** La bis-TBDMS ketolactam **E** se desilila luego usando 2 N HCl en ACN y el producto se aísla después de un tratamiento acuoso estándar. El producto crudo se disuelve en un solvente, tal como DCM, y se deja reaccionar con cloruro de trietilsililo e imidazol durante varias horas (monitoreado por TLC) a temperatura ambiente. Después de un trabajo intenso, se aisló O-TES ketolactam **F** y se purificó en gel de sílice.

- 50 **[0132]** N-PNB, O-TES ketolactama **G** se produce haciendo reaccionar ketolactama **F** con cloruro de *p*-nitrobencilo-oxalilo en un disolvente adecuado (DCM, por ejemplo) en presencia de una base (DIEA, por ejemplo). Se deja envejecer a la mezcla durante un período de tiempo (y a una temperatura apropiada) para efectuar una reacción sustancialmente completa según se controla mediante un medio apropiado (por ejemplo, TLC o HPLC). Siguiendo el trabajo de forma habitual, se aisló el intermedio **G**.

- 60 **[0133]** A una solución del compuesto **G** se le añadió un disolvente adecuado trietilfosfito, y la mezcla se calentó a reflujo hasta que se completó por TLC. Después del tratamiento y la purificación de la manera adecuada, se aisló el CPI **5**.

La serie de aminos: preparación de carbapenems activos gramnegativos

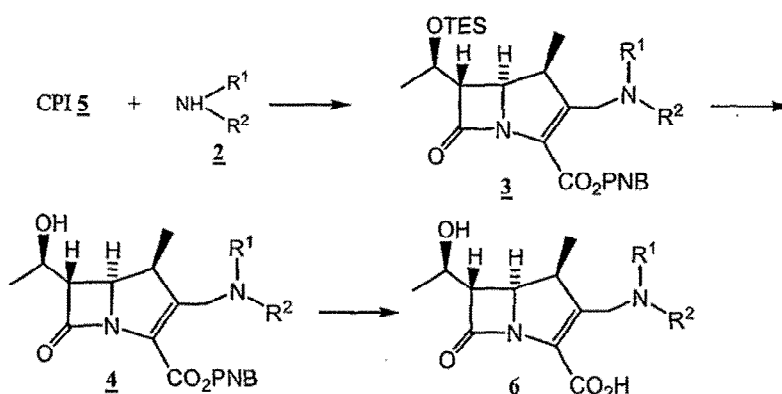
- 65 **[0134]** Las series de aminos de los análogos de 1-β-metilcarbapenem que poseen actividad gramnegativa se sintetizaron utilizando métodos sintéticos descritos anteriormente y como se ilustra en el **Esquema 2** a continuación, a menos que se indique lo contrario. En general, una serie de aminos secundarias (2) se acoplaron al CPI **5** (Figura

3) en DMF utilizando una combinación de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ con DPPB (Método A) o trietilfosfito (Método B) a temperatura ambiente para producir el intermedio acoplado **3**. En algunos casos, se agregó 2,6-lutidina (Método C) o PTSA (Método D) para llevar la reacción a la finalización. Las aminas secundarias se compraron a partir de fuentes comerciales o se prepararon mediante alquilación de aminas primarias protegidas con N-Boc con varios haluros de alquilo, seguido de la escisión del grupo protector Boc con TFA/agua en DCM.

[0135] La eliminación del grupo protector TES en la serie del intermedio **3** se realizó con una solución acuosa de ácido trifílico en IPA/agua (pH 2,4, Método E) o con 0,06N HCl en IPA/THF (Método F) a 0°C a ta

[0136] Finalmente, el (los) grupo(s) de PNB en el intermedio **4** se eliminaron mediante hidrogenación de los correspondientes ésteres de PNB usando condiciones estándar (presión de H_2 atmosférica, 5% de Pt/C, THF/i-PrOH/solución de tampón de fosfato de potasio 0,5 M (pH 7,0) a 0°C) y los productos finales **6** se aislaron después de la purificación en resina SP-207.

ESQUEMA 2



Paso 1: Procedimiento general para la reacción de acoplamiento de paladio

Método A:

[0137] A un matraz seco de fondo redondo, se añadió DMF anhidra (40 ml) y el disolvente se agitó y se desgasificó a temperatura ambiente con dos ciclos de nitrógeno/vacío. Luego se agregaron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (51,8 mg, 0,05 mmol) y DPPB (64,0 mg, 0,15 mmol). La solución se desgasificó con dos ciclos de nitrógeno/vacío y se envejeció durante 20 minutos. Se añadió la amina secundaria apropiada (**2**) (1,1 mmol) y la mezcla se desgasificó nuevamente a presión reducida durante 5 min. Luego se agregó CPI **5** (590,7 mg, 1,0 mmol), la mezcla resultante se desgasificó nuevamente con dos ciclos de nitrógeno/vacío, y la mezcla resultante se envejeció durante 12-36 h (controlada por TLC) a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó luego a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para producir el intermedio **3** acoplado con un rendimiento del 50-98%.

Método B:

[0138] A un matraz seco de fondo redondo, se añadió DMF anhidra (40 ml) y el disolvente se agitó y se desgasificó a temperatura ambiente con dos ciclos de nitrógeno/vacío. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (51,8 mg, 0,05 mmol) y $\text{P}(\text{OEt})_3$ (24,9 mg, 0,15 mmol) luego fueron añadidos. La solución se desgasificó con dos ciclos de nitrógeno/vacío y se envejeció durante 20 minutos. Se añadió la amina secundaria apropiada (**2**) (1,1 mmol) y la mezcla se desgasificó nuevamente a presión reducida durante 5 min. Luego se agregó CPI **5** (590,7 mg, 1,0 mmol), la mezcla resultante se desgasificó nuevamente con dos ciclos de nitrógeno/vacío, y la mezcla resultante se envejeció durante 12-36 h (controlada por TLC) a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó luego a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para producir el intermedio **3** acoplado con un rendimiento del 50-98%.

Método C:

[0139] Se utilizó un procedimiento similar al descrito en el Método B, excepto que se agregó 2,6-lutidina (0,5 ec) junto con el reactivo **2**.

Método D:

[0140] Se utilizó un procedimiento similar al descrito en el Método B, excepto que se agregaron PTSA (0,5 ec) y

tamices moleculares 4A junto con el catalizador de paladio.

Paso 2: Procedimiento general para la eliminación del grupo de protección TES

Método E:

[0141] Preparación de la solución madre de pH 2,4 de solución acuosa de ácido trifílico; Se agregaron 620uL de ácido trifílico a una solución agitada de DI H₂O (100 ml) e IPA (500 ml). Se añadió ácido trifílico adicional gota a gota para ajustar el pH a 2,4. A continuación, se añadió el Intermedio **3** de TES (100 mg) a 3 ml de la solución de reserva de ácido trifílico acuoso: IPA y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. El pH de la reacción se ajustó luego a 2,4 mediante la adición incremental de solución madre de ácido trifílico, si fuera necesario. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó mediante TLC (~ 2 h), se neutralizó con una solución tampón de fosfato potásico 0,5 M (pH 7,0, 5-10 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando como eluyente hexano/acetato de etilo con un gradiente o acetato de etilo/metanol con un gradiente para producir alcohol **4** con un rendimiento del 67-92%.

Método F:

[0142] El alcohol **4** (100 mg) se disolvió en THF/IPA (2 ml/2 ml) y se enfrió a 0°C. Luego se agregó solución de HCl 0,06N (1-3 ml, pH ajustado a 2,4) y la mezcla resultante se envejeció a 0°C durante 2-18 h (monitorizada por TLC). La reacción se neutralizó con una solución tampón de fosfato de potasio 0,5 M (pH 7,0, 5-10 ml) y la mezcla resultante se llevó al paso 3 sin más aislamiento ni purificación.

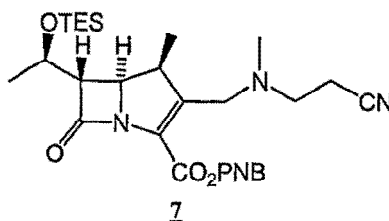
Paso 3: Procedimiento general para la eliminación del grupo de protección PNB

[0143] A un matraz de fondo redondo equipado con un brazo lateral se añadieron alcohol intermedio **4** (200 mg) y THF/IPA (3 ml/3 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Luego se añadió una solución acuosa de solución amortiguadora de fosfato de potasio 0,5 M (pH 7,0, 6 ml) y la mezcla resultante se enfrió a 0°C. Se añadió Pt/C al 5% (40 mg) y el matraz de reacción se ajustó con un globo de hidrógeno, se desgasificó a presión reducida y se cargó con hidrógeno. La mezcla resultante se envejeció durante 4-14 horas. (controlado por TLC) a 0°C, se diluyó con acetato de etilo enfriado (20 ml) y DI H₂O (10 ml) y se filtró sobre una capa de Celite. La celita se lavó con DI H₂O enfriada (30 ml) y acetato de etilo (30 ml), las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo frío (30 ml). La fracción acuosa se concentró luego a presión reducida para eliminar cualquier producto orgánico y se liofilizó. El material bruto se purificó en resina SP-207 con IPA/DI H₂O y las fracciones de la columna se concentraron a presión reducida a 10°C para eliminar i-PrOH y luego se liofilizaron para dar el producto final deseado **6** como sólidos esponjosos.

Ejemplo 1

*Intermedio **7** de cianoetilamina CP protegida por TES*

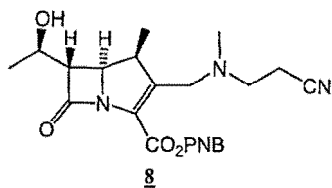
[0144]



Método A; Porcentaje de rendimiento: 98%; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,20 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,44 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 5,21 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 4,29-4,20 (m, 2H), 3,93 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,47-3,36 (m, 1H), 3,25 (dd, J = 4,8; 2,7 Hz, 1H), 3,14 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 2,78-2,69 (m, 1H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,51-2,47 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,24 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 7,8 Hz, 9H), 0,59 (q, J = 7,5 Hz, 6H).

*Intermedio **8** de cianoetilamina protegida por PNB*

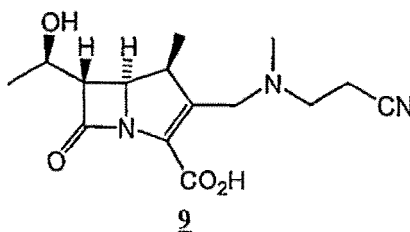
[0146]



[0147] Método E; Porcentaje de rendimiento: 75%; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,16 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,43 (d, 14,4 Hz, 2H), 5,15 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 4,24-4,18 (m, 2H), 3,90 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,50-3,40 (m, H), 3,26 (dd, J = 6,6; 3,0 Hz, 1H), 3,11 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 2,86 (br s, 1H), 2,75-2,66 (m, 1H), 2,60-2,52 (m, 1H), 2,50-2,45 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 7,5 Hz, 3H).

Cianoetilamina CPAnálogo **9**

[0148]

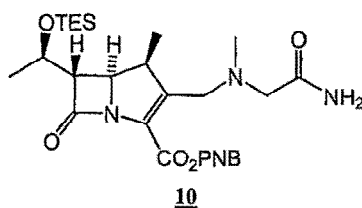


[0149] Rendimiento porcentual: 50%; ^1H RMN (D_2O , 400 MHz): δ 4,22-4,15 (m, 2H), 3,75 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,42-3,39 (m, 2H), 3,24-3,16 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,83-2,72 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,23 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 2

Intermedio **10** de N-Metilo Acetamida CP Protegido por TES

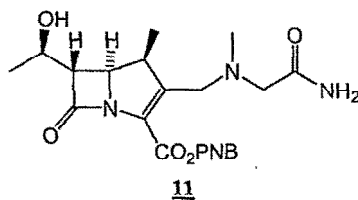
[0150]



[0151] Método A; Porcentaje de rendimiento: 98%; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,20 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,87 (br s, 1H), 6,32 (br s, 1H), 5,43 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,29-4,19 (m, 2H), 4,03 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,33-3,23 (m, 2H), 3,14 (14,1 Hz, 1H), 3,07 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,93 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,24 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 8,4 Hz, 9H), 0,58 (q, J = 8,4 Hz, 6H).

Intermedio **11** de N-Metilo Acetamida CP Protegido por PNB

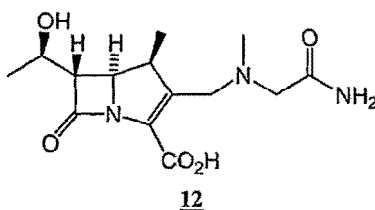
[0152]



[0153] Método E; Porcentaje de rendimiento: 75%; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,88 (br s, 1H), 6,50 (br s, 1H), 5,43 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 5,17 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 4,23-4,15 (m, 2H), 3,97 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,36-3,24 (m, 2H), 3,11 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,88 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,28 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Análogo **12** N-Metilo Acetamida CP

[0154]

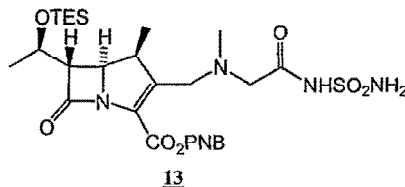


[0155] Rendimiento porcentual: 87%; ^1H RMN (D_2O , 400MHz): δ 4,26-4,18 (m, 2H), 3,92 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,46-3,44 (m, 1H), 3,29-3,21 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,27 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 3

Intermedio **13** de N-Metilo Acetamida CP protegido por TES

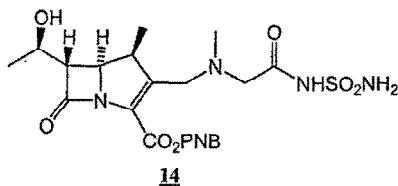
[0156]



[0157] Método C; Porcentaje de rendimiento: 62%; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 6,90 (br s, 1H), 6,22 (br s, 1H), 5,44 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 5,38 (br s, 1H), 5,22 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,28-4,20 (m, 2H), 4,04 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,30-3,24 (m, 1H), 3,15 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,08 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,94 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,25 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 8,4 Hz, 9H), 0,59 (q, J = 7,8 Hz, 6H).

Intermedio **14** de N-Metilo Acetamida CP Protegido por PNB

[0158]

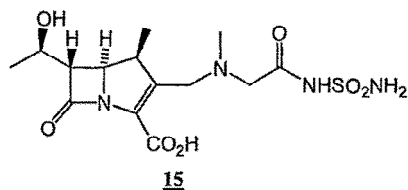


[0159] Método E; Porcentaje de rendimiento: 60%; ^1H RMN (acetona- d_6 , 300 MHz): δ 8,22 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,15 (br s, 1H), 6,76 (br s, 1H), 5,51 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 5,30 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 4,26 (dd, J = 10,2; 3,0 Hz, 1H), 4,18-4,07 (m, 1H), 4,06-3,94 (m, 2H), 3,56-3,45 (m, 1H), 3,33-3,30 (m, 1H), 3,07 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,94 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,24 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 7,5 Hz, 3H).

Análogo **15** N-Metilo Acetamida CP

[0160]

5



10

[0161] Rendimiento porcentual: 46%; ^1H RMN (D_2O , 300 MHz): δ 4,22-4,13 (m, 2H), 3,86 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,62-3,41 (m, 3H), 3,40 (dd, J = 6,0; 2,7 Hz, 1H), 3,26-3,16 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,22 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 1,09 (d, J = 7,5 Hz, 3H).

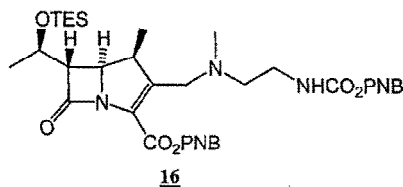
15

Ejemplo 4

Intermedio **16** de *N*-metilo etilamina protegido por TES

20

[0162]



25

30

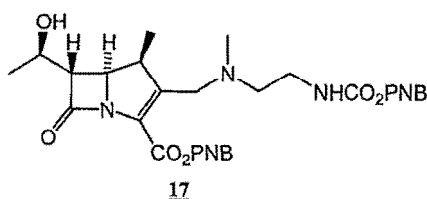
[0163] Método A; Porcentaje de rendimiento: 48%; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,17 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,43 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 5,29 (br s, 1H), 5,19 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,25-4,16 (m, 2H), 3,85 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,32-3,26 (m, 3H), 3,22 (dd, J = 5,7; 2,7 Hz, 1H), 3,10 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,56-2,42 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,22 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,90 (t, J = 8,4 Hz, 9H), 0,57 (q, J = 7,8 Hz, 6H).

35

Intermedio **17** de *N*-metilo etilamina protegido por PNB

40

[0164]



45

50

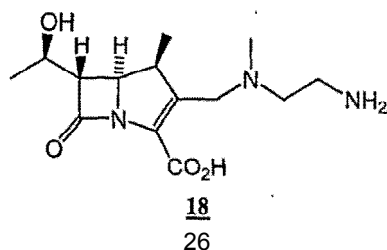
[0165] Método E; Porcentaje de rendimiento: 93%; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,19 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,18 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,46 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 5,40 (br s, 1H), 5,18 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,23 (m, 2H), 3,90 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,38-3,25 (m, 4H), 3,16 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,64-2,44 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,30 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 7,5 Hz, 3H).

55

Análogo **18** *N*-Metilo Etilamina CP

[0166]

60



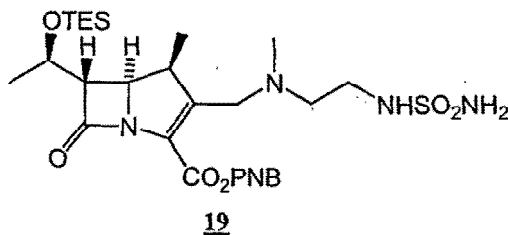
65

[0167] Rendimiento porcentual: 27%; ^1H RMN (D_2O , 300 MHz): δ 4,20- 4,13 (m, 2H), 3,76 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,40-3,32 (m, 2H), 3,19-3,10 (m, 3H), 2,91 -2,68 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,22 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 5

Intermedio **19** de *N*-metilo-sulfonamida protegido por TES

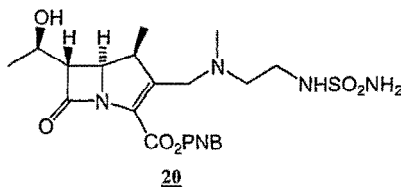
[0168]



[0169] Método C; Porcentaje de rendimiento: 43%; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,46 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 5,36 (br s, 1H), 5,24 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 5,10 (br s, 1H), 4,29-4,22 (m, 2H), 3,96 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,31-3,21 (m, 3H), 3,08 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 2,70-2,50 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,25 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 0,95 (t, J = 8,7 Hz, 9H), 0,60 (q, J = 7,5 Hz, 6H).

Intermedio **20** de *N*-metilo-sulfonamida protegido por PNB

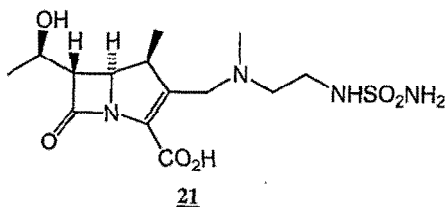
[0170]



[0171] Método E; Porcentaje de rendimiento: 61%; ^1H RMN (acetona- d_6 , 300 MHz): δ 8,23 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,98 (br s, 1H), 5,74 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 5,45 (br s, 1H), 5,29 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 10,2; 3,6 Hz, 1H), 4,20-4,09 (m, 1H), 3,84 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,30 (dd, J = 7,2; 3,0 Hz, 1H), 3,25-3,15 (m, 1H), 2,67-2,58 (m, 1H), 2,51-2,45 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,24 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Análogo **21** *N*-Metilo Sulfonamida CP

[0172]

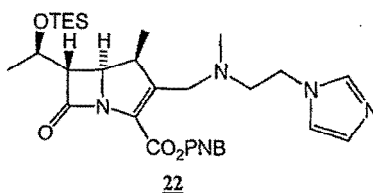


[0173] Rendimiento porcentual: 68%; ^1H RMN (D_2O , 400 MHz): δ 4,25- 4,22 (m, 2H), 4,06 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 6,0 2,8 Hz, 1H), 3,48-3,45 (m, 2H), 3,34-3,19 (m, 3H), 2,85 (s, 3H), 1,27 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 6

Intermedio **22** de N-metilo imidazol protegido con TES

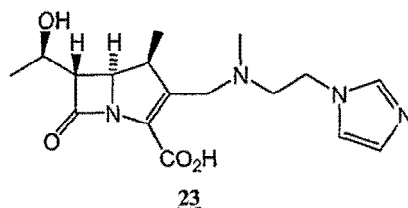
[0174]



[0175] Método C; Porcentaje de rendimiento: 40%; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,15 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,40 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,23-4,16 (m, 1H), 4,05 (dd, J = 10,5; 3,3 Hz, 1H), 3,98-3,95 (m, 2H), 3,89 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 4,8; 3,0 Hz, 1H), 3,02 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 2,88-2,77 (m, 1H), 2,71-2,62 (m, 1H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,96-0,88 (m, 12H), 0,55 (q, J = 8,1 Hz, 6H).

Análogo **23** N-Metilo Imidazol CP

[0176]

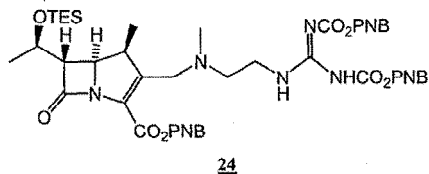


[0177] Método F; Porcentaje de rendimiento: 38% (de **22**); ^1H RMN (D_2O , 300 MHz): δ 7,79 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,32-4,25 (m, 2H), 4,20-4,11 (m, 1H), 4,08-4,05 (m, 1H), 3,73 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,36-3,40 (m, 1H), 3,19-3,10 (m, 1H), 2,99-2,86 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 7

Intermedio **24** de N-metilo-guanidina protegido por TES

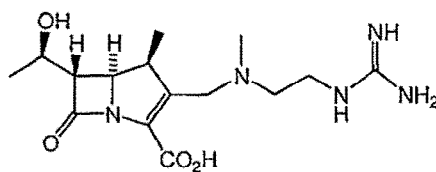
[0178]



[0179] Método B; Porcentaje de rendimiento: 32%; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 11,77 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,26-8,19 (m, 6H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,54-7,50 (m, 4H), 5,46 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 5,22 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,28-4,20 (m, 2H), 3,93 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,57-3,55 (m, 2H), 3,46-3,38 (m, 1H), 3,24 (dd, J = 5,4; 3,0 Hz, 1H), 3,16 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 2,68-2,48 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,25 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 8,1 Hz, 9H), 0,60 (q, J = 8,1 Hz, 6H).

Análogo **25** N-Metilo Guanidina CP

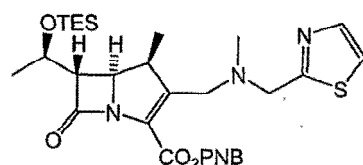
[0180]

**25**

[0181] Método F; Porcentaje de rendimiento: 25% (de 24); ^1H RMN (D_2O , 400 MHz): δ 4,23 (quinteto, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,18 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,44-3,38 (m, 4H), 3,18 (quinteto, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,27 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,11 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

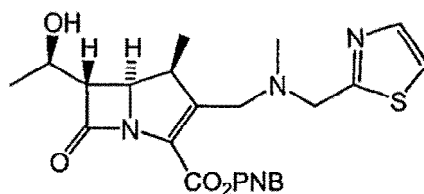
Ejemplo 8

Intermedio **26** de *N*-metilo-tiazol protegido por TES

[0182]**26**

[0183] Método A; Porcentaje de rendimiento: 77%; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,22 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 5,46 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 5,23 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 4,27-4,22 (m, 1H), 4,19 (dd, $J = 10,2$; 3,0 Hz, 1H), 4,02 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 3,93 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 3,80 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 3,46-3,38 (m, 1H), 3,29-3,23 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,26 (d, $J = 5,7$ Hz, 3H), 1,17 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,94 (t, $J = 8,4$ Hz, 9H), 0,60 (q, $J = 7,8$ Hz, 6H).

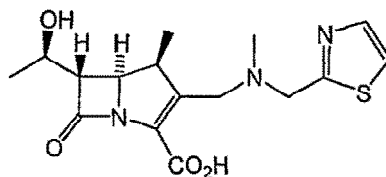
Intermedio **27** de *N*-metilo-tiazol protegido con PNB

[0184]**27**

[0185] Método E; Porcentaje de rendimiento: 98%; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,14 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 5,43 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 5,16 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 4,20 (dd, $J = 9,6$; 3,0 Hz, 2H), 3,96 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 3,87 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 3,48-3,30 (m, 2H), 3,26-3,19 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,28 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,12 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Análogo **28** *N*-Metilo Tiazol CP

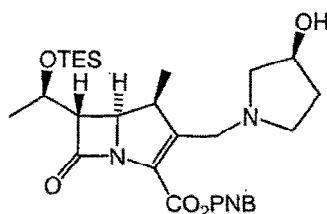
[0186]

**28**

[0187] Rendimiento porcentual: 54%; ^1H RMN (D_2O , 400 MHz): δ 7,76 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,17 (quint, J = 6,4 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 10,0; 3,2 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,36 (dd, J = 6,4; 2,8 Hz, 1H), 3,20-3,15 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,22 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 7,6 Hz, 3H).

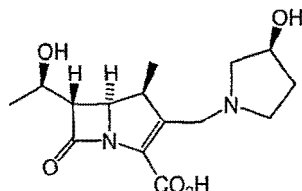
Ejemplo 9

Intermedio **29** Pirrolidina protegida por TES CP

[0188]**29**

[0189] Método D; Porcentaje de rendimiento: 69%; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,16 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 5,41 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,29-4,19 (m, 2H), 4,16 (dd, J = 10,2; 2,4 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,36-3,29 (m, 2H), 3,20 (dd, J = 4,8 Hz; 2,7 Hz, 1H), 2,85-2,78 (m, 1H), 2,73 (br s, 1H), 2,60 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 2,28-2,08 (m, 2H), 1,72-1,66 (m, 1H), 1,22 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 0,90 (t, J = 7,2 Hz, 9H), 0,56 (q, J = 7,8 Hz, 6H).

Análogo **30** Pirrolidina CP

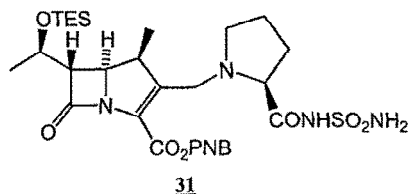
[0190]**30**

[0191] Método F; Porcentaje de rendimiento: 60% (a partir de **29**); ^1H RMN (D_2O , 300 MHz): δ 4,67-4,64 (m, 1H), 4,22-4,14 (m, 2H), 4,07 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,50 (br s, 1H), 3,42 (dd, J = 6,3; 3,0 Hz, 1H), 3,35-3,10 (m, 4H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 10

Intermedio **31** de Prolineamida Protegida por TES CP

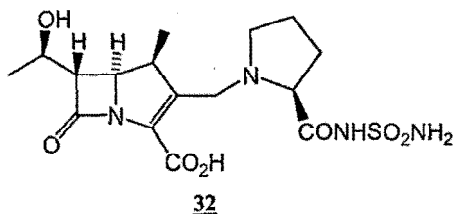
[0192]



[0193] Método D; Porcentaje de rendimiento: 85%; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,24-4,17 (m, 2H), 4,06 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,35-3,20 (m, 3H), 3,06 (dd, J = 9,3; 4,8 Hz, 1H), 3,00-2,96 (m, 1H), 2,29-2,12 (m, 2H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,78-1,67 (m, 2H), 1,21 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 0,89 (t, J = 8,4 Hz, 9H), 055 (q, J = 8,4 Hz, 6H).

Análogo **32** Prolineamida CP

[0194]

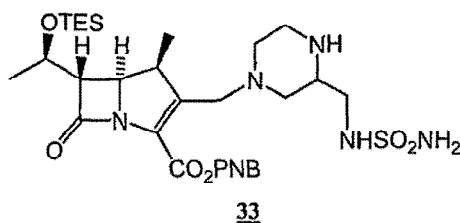


[0195] Método F; Porcentaje de rendimiento: 26% (de **31**); ¹H RMN (D₂O, 300 MHz): δ 4,22-4,12 (m, 2H), 3,89 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,65-3,53 (m, 2H), 3,42-3,20 (m, 3H), 2,68-2,53 (m, 1H), 2,40-2,23 (m, 1H), 1,98-1,75 (m, 3), 1,22 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 11

Intermedio **33** Piperazina protegida por TES CP

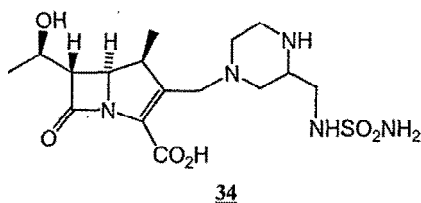
[0196]



[0197] Método D; Porcentaje de rendimiento: 37%; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,20 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,97 (br s, 1H), 4,28-4,20 (m, 2H), 3,79 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,34-2,94 (m, 7H), 2,89-2,82 (m, 1H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,26 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 1,85 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 1,24 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 8,4 Hz, 9H), 0,59 (q, J = 8,1 Hz, 6H).

Análogo **34** Piperazina CP

[0198]

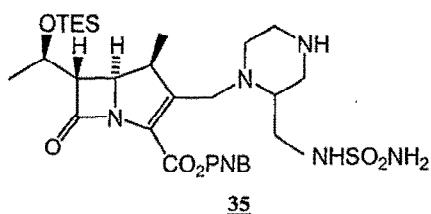


[0199] Método F; Porcentaje de rendimiento: 58% (de **33**); ^1H RMN (D_2O , 300 MHz): δ 4,20-4,10 (m, 2H), 3,70 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,45-3,36 (m, 2H), 3,23-2,89 (m, 8H), 2,53 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 2,10 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 1,20 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 12

Intermedio **35** Piperazina protegida por TES CP

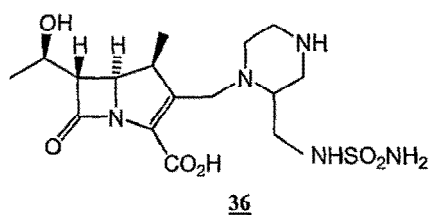
[0200]



[0201] Método D; Porcentaje de rendimiento: 13%; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,19 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,40 (br s, 4H), 5,40 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,26-4,18 (m, 2H), 3,37 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,49-3,39 (m, 3H), 3,26-3,00 (m, 5H), 2,94-2,90 (m, 1H), 2,78-2,74 (m, 1H), 2,52-2,42 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 8,4 Hz, 9H), 0,57 (q, J = 7,8 Hz, 6H).

Análogo **36** Piperazina CP

[0202]

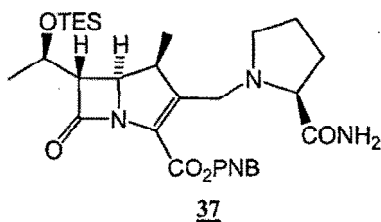


[0203] Método F; Porcentaje de rendimiento: 63% (de **35**); ^1H RMN (D_2O , 300 MHz): δ 4,18-4,10 (m, 2H), 3,72 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,43-3,35 (m, 2H), 3,21-2,88 (m, 8H), 2,36-2,27 (m, 2H), 1,20 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 13

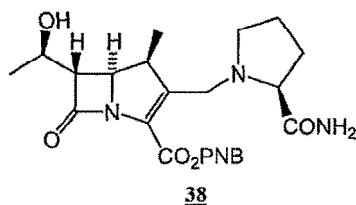
Intermedio **37** Prolinamida Protegida por TES CP

[0204]



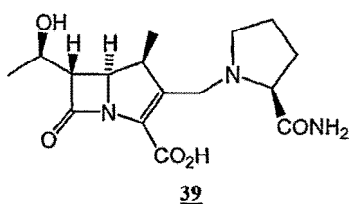
[0205] Método D; Porcentaje de rendimiento: 91%; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,23 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,06 (br s, 1H), 5,46 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 5,43 (br s, 1H), 4,30-4,22 (m, 2H), 4,17-4,07 (m, 2H), 3,38-3,24 (m, 2H), 3,14 (dd, J = 9,9; 6,0 Hz, 1H), 3,05-3,01 (m, 1H), 2,36-2,19 (m, 2H), 1,98-1,72 (m, 3H), 1,26 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 0,95 (t, J = 8,1 Hz, 9H), 0,61 (q, J = 8,1 Hz, 6H).

Intermedio **38** Prolineamida Protegida por PNB CP



[0207] Método E; Porcentaje de rendimiento: 96%; ^1H RMN (acetona- d_6 , 300 MHz): δ 8,23 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,19 (br s, 1H), 6,45 (br s, 1H), 5,52 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 9,9; 3,6 Hz, 1H), 4,06-3,99 (m, 2H), 3,62- 3,52 (m, 1H), 3,37- 3,29 (m, 2H), 3,06-2,87 (m, 3H), 2,28-2,10 (m, 2H), 1,86-1,72 (m, 3H), 1,24 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Análogo **39** Prolineamida CP

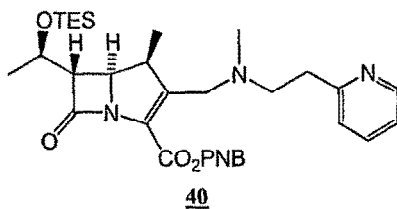


[0209] Rendimiento porcentual: 62%; ^1H RMN (D_2O , 300 MHz): δ 4,24-4,16 (m, 2H), 4,04 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,92-3,80 (m, 2H), 3,53-3,50 (m, 1H), 3,44 - 3,41 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 1H), 2,91-2,82 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,07-1,93 (m, 3H), 1,24 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 14

Intermedio **40** de N-metilo-2-piridiletilo protegido por TES

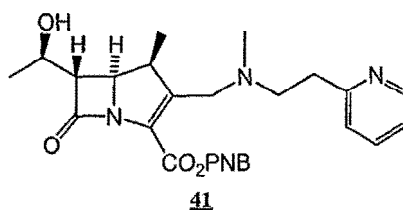
[0210]



[0211] Método A; Porcentaje de rendimiento: 84%; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,48 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,55 (dt, J = 7,8; 1,5 Hz, 1H), 7,13-7,06 (m, 2H), 5,42 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,20 (quinteto, J = 6,0 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 10,5; 3,0 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,18-3,00 (m, 3H), 2,94-2,76 (3H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,22 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 8,4 Hz, 9H), 0,57 (q, J = 8,4 Hz, 6H).

Intermedio **41** de *N*-metilo-2-piridiletilo protegido con PNB

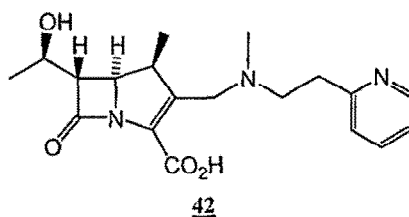
[0212]



[0213] Método E; Porcentaje de rendimiento: 82%; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,49 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,16-7,09 (m, 2H), 5,46 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 5,19 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,15 (dd, J = 9,1; 3,0 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,60 (br s, 1H), 3,22 (dd, J = 6,0; 3,0 Hz, 1H), 3,18-3,10 (m, 2H), 2,96-2,77 (m, 3H), 2,69-2,60 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,31 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Análogo **42** *N*-metilo-2-piridiletilo CP

[0214]

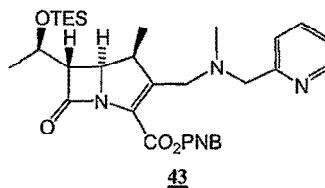


[0215] Rendimiento porcentual: 89%; ^1H RMN (D_2O , 400 MHz): δ 8,45 (dd, J = 5,2; 0,8 Hz, 1H), 7,82 (dt, J = 7,6; 2,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,26-4,20 (m, 2H), 4,00 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,61-3,53 (m, 1H), 3,52-3,46 (m, 2H), 3,24 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,21-3,14 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 15

Intermedio **43** de *N*-metilo-2-piridilmetilo protegido por TES

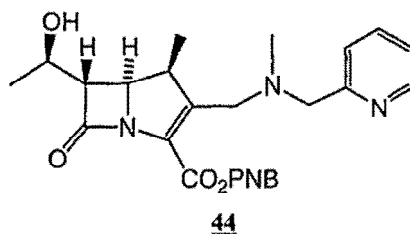
[0216]



[0217] Método A; Porcentaje de rendimiento: 63%; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,55 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,68-7,62 (m, 3H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 6,6; 5,1 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,23 (quinteto, J = 6,0 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 10,2; 2,7 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,48-3,39 (m, 1H), 3,22-3,16 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,25 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 7,8 Hz, 9H), 0,59 (q, J = 8,1 Hz, 6H).

Intermedio **44** *N*-Metilo-2-Piridilmetilo protegido por PNB CP

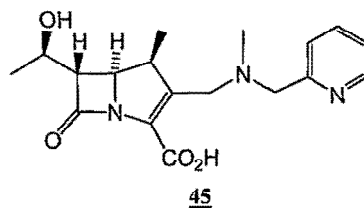
[0218]



[0219] Método E; Porcentaje de rendimiento: 70%; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,55 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,18 (dd, J = 6,6; 6,0 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,26 (quinteto) J = 7,2 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 9,9; 3,0 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,52-3,42 (m, 2H), 3,27-3,19 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Análogo **45** *N*-Metilo-2-Piridilmetilo CP

[0220]

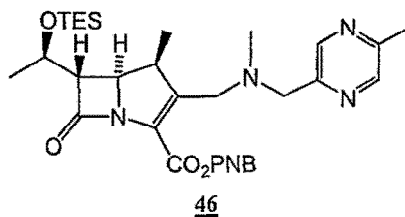


[0221] Rendimiento porcentual: 76%; ^1H RMN (D_2O , 400 MHz): δ 8,58 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,91 (dt, J = 7,6; 1,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49- 7,46 (m, 1H), 4,36 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,21-4,17 (m, 1H), 4,09-4,03 (m, 2H), 3,97 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,42-3,40 (m, 1H), 3,19-3,11 (m, 1H), 2,76 (s, 1H), 1,24 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 16

Intermedio **46** de *N*-Metilo pirazina protegido por TES

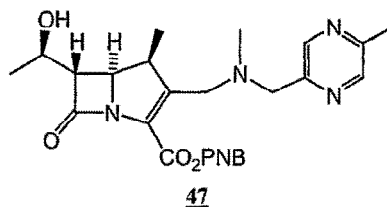
[0222]



[0223] Método A; Porcentaje de rendimiento: 87%; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,45 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,40 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,18 (quinteto, J = 6,0 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 5,1; 3,0 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,40-3,29 (m, 1H), 3,18-3,10 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,18 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,87 (t, J = 8,1 Hz, 9H), 0,53 (q, J = 8,4 Hz, 6H).

Intermedio **47** N-Metilo pirazina protegida por PNB CP

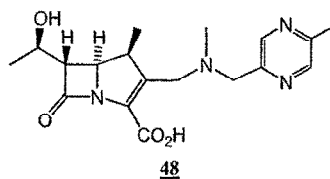
[0224]



[0225] Método E; Porcentaje de rendimiento: 92%; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,47 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,15 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,44 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,23-4,15 (m, 2H), 3,89 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,50 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,44-3,36 (m, 1H), 3,23 (dd, J = 6,0; 2,7 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,27 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Análogo **48** N-Metilo Pirazina CP

[0226]

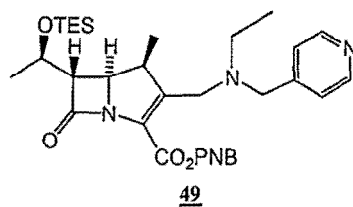


[0227] Rendimiento porcentual: 63%; ^1H RMN (D_2O , 400 MHz): δ 8,52 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 4,19-4,13 (m, 2H), 4,06-4,00 (m, 2H), 3,93 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,37-3,35 (m, 1H), 3,16-3,08 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,21 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 17

Intermedio **49** de N-Etilo-4-piridilmetilo protegido por TES

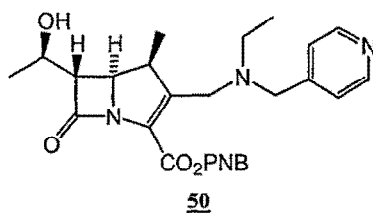
[0228]



[0229] Método A; Porcentaje de rendimiento: 92%; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,54 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,67 (d, 8,4 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 5,46 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,24 (quinteto, J = 6,0 Hz, 1H), 4,16-4,06 (m, 2H), 3,96 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,37-3,14 (m, 4H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,42-2,33 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,24 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,08-1,05 (m, 6H), 0,93 (t, J = 8,1 Hz, 9H), 59 (q, J = 8,4 Hz, 6H).

Intermedio **50** *N*-Etilo-4-piridilmetilo protegido por PNB CP

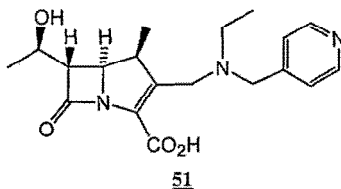
[0230]



[0231] Método E; Porcentaje de rendimiento: 91%; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,55 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 8,23 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,50 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,26 (quinteto, J = 6,9 Hz, 1H), 4,18-4,11 (m, 1H), 3,97 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,42-3,31 (m, 2H), 3,26 (dd, J = 7,2; 3,3 Hz, 1H), 3,18 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,65-3,54 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,30 (br s, 1H), 1,35 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 1,10-1,05 (m, 6H).

Análogo **51** *N*-etilo-4-piridilmetilo CP

[0232]

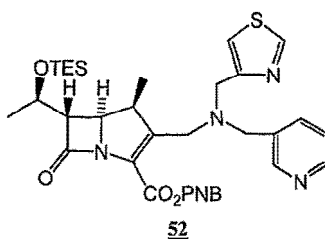


[0233] Rendimiento porcentual: 81%; ^1H RMN (D_2O , 400 MHz): δ 8,54 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,26 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,19-4,13 (m, 1H), 4,09 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,94-3,85 (m, 2H), 3,37-3,35 (m, 1H), 3,15-2,97 (m, 3H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 18

Intermedio **52** de piridiltiazol protegido por TES CP

[0234]

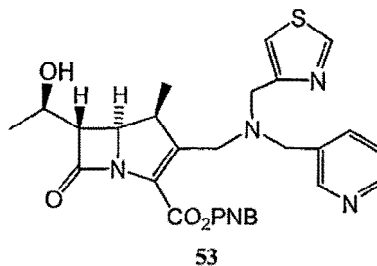


[0235] Método A; Porcentaje de rendimiento: 83%; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,57 (s, 1H), 8,52 (dd, J = 4,8; 1,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,69-7,61 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 5,47 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 14,1 Hz,

1H), 4,25 (quinteto, J = 5,7 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 10,2; 2,7 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,43-3,31 (m, 2H), 3,23 (dd, J = 5,1; 3,3 Hz, 1H), 3,16 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,25 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 9H), 0,60 (q, J = 8,4 Hz, 6H).

5 **Intermedio 53 Piridiltiazol protegido con PNB**

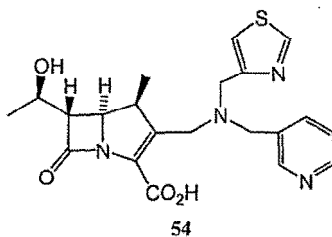
[0236]



20 **[0237]** Método E; Porcentaje de rendimiento: 69%; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,63-7,57 (m, 3H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 5,4; 4,8 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,18-3,97 (m, 3H), 3,86 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 3,72 (br s, 1H), 3,66 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,48-3,37 (m, 1H), 3,20-3,13 (m, 2H), 1,23 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 7,5 Hz, 3H).

25 **Análogo 54 Piridiltiazol CP**

[0238]



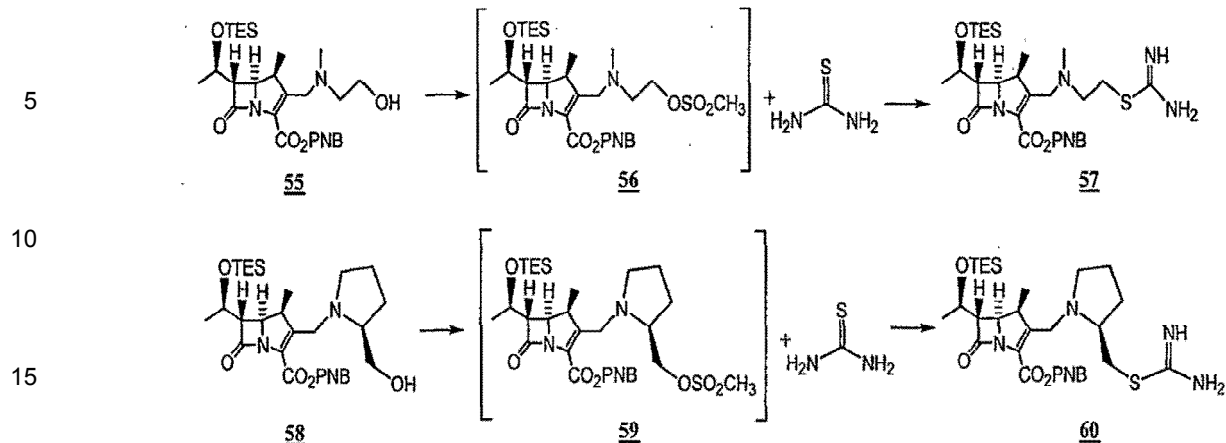
40 **[0239]** Rendimiento porcentual: 32%; ¹H RMN (D₂O, 400 MHz): δ 8,90 (s, 1H), 8,42 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,10-3,86 (m, 6H), 3,77 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,21-3,19 (m, 1H), 3,06 (quin, J = 8,0 Hz, 1H), 1,16 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 0,73 (d, J = 5,4 Hz, 3H).

45 **Preparación de análogos de tioguanidina 62 y 63.**

Discusión:

50 **[0240]** Los siguientes dos ejemplos de análogos de CP sustituidos con tioguanidina se prepararon mediante el procedimiento descrito en el **Esquema 3**. Los intermedios de alcohol **55** y **58** se aislaron y se convirtieron en sus correspondientes mesilatos, **56** y **59**, en condiciones estándar. Los mesilatos se dejaron reaccionar con la tiourea en DMF seca para proporcionar los intermedios de tioguanidina protegidos con O-TES, N-PNB **57** y **60**. La desprotección se realizó siguiendo el protocolo de dos etapas descrito previamente.

ESQUEMA 3

**Paso I: Procedimiento general para la formación de mesilato**

[0241] Se añadieron cloruro de metanosulfonilo (1,3 mmol) y trietilamina (1,5 mmol) a 0°C en atmósfera de nitrógeno a una solución de alcohol intermedio **55** o **58** (1,0 mmol) en DCM seco (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y luego a 5°C durante 15 minutos (control por TLC). La mezcla de reacción se lavó luego con NaHCO₃ ac., agua, salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente dio mesilato crudo, que se usó inmediatamente sin purificación.

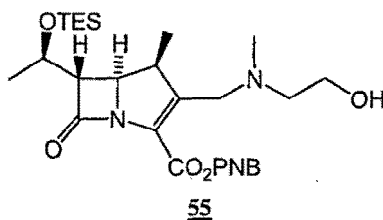
Paso II: Procedimiento general para el desplazamiento de mesilato por cadenas laterales de amina

[0242] A una solución de mesilato recién preparado (1,0 mmol) en DMF seco (15 ml) a 0°C en atmósfera de N₂, se añadió una solución de tiourea (1,5 mmol) en DMF seco (3 ml) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora y luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche (controlado por TLC). La mezcla de reacción se evaporó luego a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida. Los dos últimos pasos de desprotección se realizaron como se describió anteriormente.

Ejemplo 19

Intermedio **55** de N-metilo-hidroxietilo protegido con TES

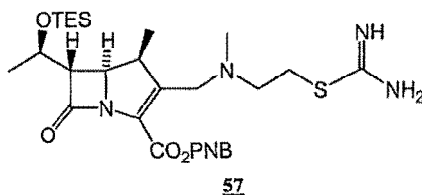
[0243]



[0244] Método A; Porcentaje de rendimiento: 74%; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,19 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,44 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,25-4,18 (m, 2H), 3,93 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,63-3,56 (m, 2H), 3,36-3,30 (m, 1H), 3,22 (dd, J = 5,7; 3,3 Hz, 1H), 3,14 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 2,70-2,56 (m, 2H), 2,49-2,41 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,22 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 9H), 0,57 (q, J = 7,5 Hz, 6H).

TES-N-metilo-tioguanidina protegida CP Intermedio **57**

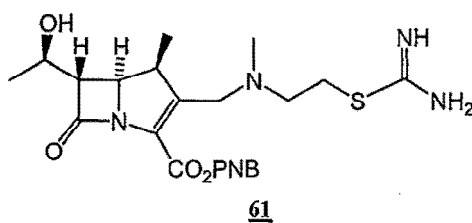
[0245]



[0246] Rendimiento porcentual: 54%; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,21 (br s, 3H), 8,18 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,42 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,28-4,23 (m, 2H), 4,06 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,26-3,11 (m, 5H), 2,82-2,73 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,22 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 9H), 0,57 (q, J = 7,5 Hz, 6H).

Intermedio **61** de *N*-metilo-tioguanidina protegido por PNB

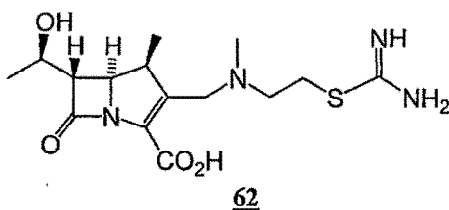
[0247]



[0248] Método E; Porcentaje de rendimiento: 90%; ^1H RMN (acetona- d_6 , 300 MHz): δ 9,60 (br s, 1H), 8,61 (br s, 2H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,52 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 10,5; 3,0 Hz, 1H), 4,16-4,08 (m, 1H), 4,03 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,48-3,31 (m, 5H), 2,94-2,87 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,23 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Análogo **62** *N*-Metilo Thioguanidina CP

[0249]

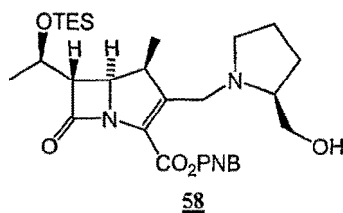


[0250] Rendimiento porcentual: 20%; ^1H RMN (D_2O , 300 MHz): δ 4,20-4,13 (m, 2H), 3,80 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,51 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,40-3,39 (m, 1H), 3,32-3,30 (m, 2H), 3,18-3,12 (m, 1H), 3,09-2,92 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,22 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 20

Intermedio **58** Prolinol Protegido por TES CP

[0251]

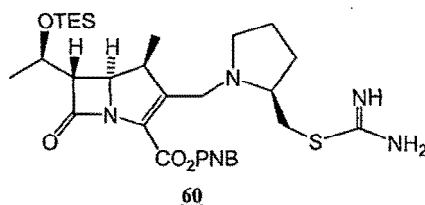


[0252] Método D; Porcentaje de rendimiento: 66%; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,20 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,45 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,27-4,19 (m, 1H), 4,21 (dd, J = 11,4; 3,9 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,65 (dd, J = 11,1; 4,2 Hz, 1H), 3,47-3,41 (m, 1H), 3,39-3,32 (m, 2H), 3,24 (dd, J = 4,8; 2,7

Hz, 1H), 3,00-2,94 (m, 1H), 2,70- 2,65 (m, 1H), 2,54 (br s, 1H), 2,27-2,18 (m, 1H), 1,98-1,63 (m, 4H), 1,25 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,15 (d, J) = 7,2 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 9H), 0,59 (q, J = 7,5 Hz, 6H).

Intermedio **60** de Tioguanidina protegido por TES CP

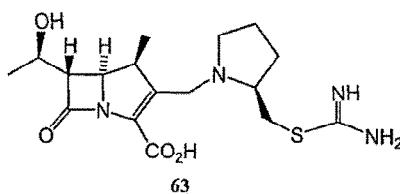
[0253]



[0254] Rendimiento porcentual: 43%; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,33 (br s, 2H), 8,20 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,43 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 5,25 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 4,30-4,19 (m, 3H), 3,50-3,34 (m, 2H), 3,27-3,25 (m, 1H), 3,20-3,07 (m, 3H), 2,95-2: 90 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,85-1,70 (m, 3H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 8,4 Hz, 9H), 0,58 (q, J = 8,4 Hz, 6H).

Análogo **63** Tioguanidina CP

[0255]

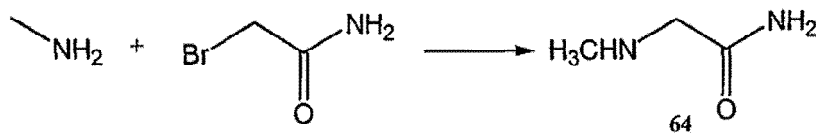


[0256] Método F; Porcentaje de rendimiento: 15% (a partir de 60); ¹H RMN (D₂O, 400 MHz): δ 4,24-4,20 (m, 1H), 4,18 (dd, J = 9,6; 2,8 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,46 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 6,4; 2,8 Hz, 1H), 3,33-3,26 (m, 2H), 3,23-3,16 (m, 1H), 3,10-3,05 (m, 1H), 3,04- 2,98 (m, 1H), 2,37-2,32 (m, 1H), 2,13- 2,08 (m, 1H), 1,86-1,68 (m, 3H), 1,28 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Síntesis de las cadenas laterales de aminas

Preparación de sarcosinamida **64**

[0257]



[0258] Se preparó N-metilglicinamida a partir de metilamina y α-bromoacetamida como se describió previamente en la literatura para clorhidrato de sarcosinamida, (Marvel, CS; Elliott, JR; Boettner, FE; Yuska, H., J. Am. Chem. Soc. Chem. Soc. 1946, 68, 1681-1686).

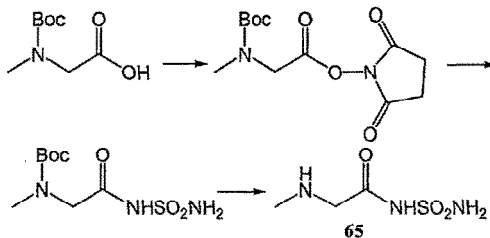
[0259] A una solución agitada de bromoacetamida (3,73 g, 27 mmol) en THF anhidro (40 mL) a 0°C bajo una atmósfera de N₂ se añadió una solución de metilamina en THF (2,0M en THF, 115 mL, 230 mmol), para mantener una temperatura interna por debajo de 5°C. La mezcla de reacción se envejeció a 0-5°C durante 3 h (controlada por TLC) y luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. La sal de bromhidrato en bruto se disolvió en metanol y el pH se ajustó a 8-9 con una solución de NaOH en metanol. El disolvente se eliminó a presión reducida y el material bruto se secó a alto vacío y luego se trató con ACN y se agitó durante varios minutos. El material insoluble se separó por filtración y se lavó con ACN (2 x 10 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente - acetonitrilo seguido de acetonitrilo/agua con gradiente) para dar el producto deseado **64** con un rendimiento del

75%.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7,28 (br s, 1H), 7,05 (br s, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,22 (s, 3H).

2-(N-metilamino)-1-carbonilo etilsulfamida **65**

[0260] La sarcosina protegida con N-Boc se activó como su éster N-hidroxisuccinimido y luego se dejó reaccionar con sulfamida para dar, después de la desprotección, el producto deseado **65**.



Paso 1

[0261] A una solución agitada de aminoácido N-BOC (10 mmol) en DCM seco (30 ml) a 0°C se le añadió N-hidroxisuccinimida (15 mmol) y 1-[3-(dimetilamino)propilo]-3-etilcarbodiimida clorhidrato (EDC, 12 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante aproximadamente 20 h (control por TLC) y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió luego en acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (4 x 10 ml) y salmuera (1 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se secó a alto vacío para dar el éster hidroxisuccinimido con un rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 4,24 (s, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,86 (s, 4H), 1,47 (s, 9H).

Paso 2

[0262] A una solución del éster N-Boc-N-hidroxisuccinimido de sarcosina (2,86 g, 10,0 mmol) en DMF seco (20 ml) se le añadió sulfamida (1,92 g, 20,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó bajo nitrógeno a 90°-95°C durante 8 h (control por TLC). La mezcla se filtró entonces y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se secó a alto vacío y luego se disolvió en acetato de etilo (20 ml). La solución resultante se lavó extensivamente con agua (control por TLC) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para dar material bruto. Después de secarse a alto vacío, el material se trituró en acetato de etilo y hexanos y el material insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se evaporó a presión reducida y el sólido restante se lavó con éter etílico, se disolvió en DCM y el producto se precipitó añadiendo hexanos. Porcentaje de rendimiento: 70%; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6,60-6,30 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 2,94 (s, 9H).

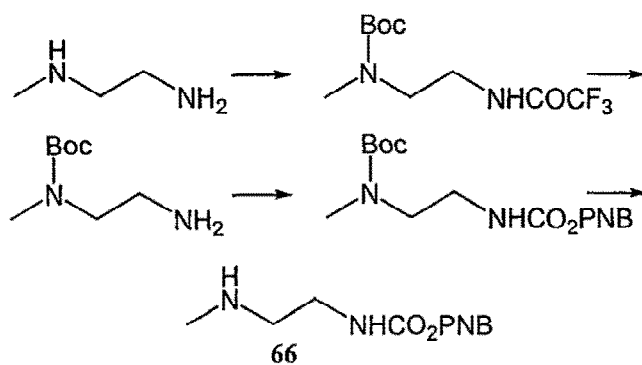
Paso 3

[0263] A una solución agitada de amina protegida con Boc (1,0 mmol) en DCM (2-5 ml) a 0°C se le añadió ácido trifluoroacético (solución acuosa al 95%, 0,5 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, y luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Los volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se trató dos veces con éter etílico y se evaporó dando la correspondiente sal de TFA de amina. La sal se disolvió en metanol y se trató con solución de NaOH en metanol (pH ajustado a 8-9) y se concentró. El sólido restante se repartió entre acetato de etilo y agua, las capas se separaron y la capa orgánica se secó y se concentró para producir el producto deseado con un rendimiento cuantitativo.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7,25 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,04 (s, 2H), 2,22 (s, 3H).

N-Metilo-N'-PNB Etilendiamina **66**

[0264]



[0265] La síntesis implicó la protección selectiva de los dos grupos amina en N-metiletilendiamina, primero con etiltrifluoroacetato y, segundo, con dicarbonato de di-terc-butilo, seguido de la eliminación del grupo trifluoroacetilo y la reacción de esta amina con p-nitrobenzilcloroformato. La síntesis finaliza con la eliminación del grupo protector de Boc.

Pasos 1 y 2

[0266] El procedimiento usado para hacer N-Boc-N-Metilo etilendiamina fue similar al descrito anteriormente en la literatura (Martins, ET; Baruah, H.; Kramarczyk, J. ; Saluta, G. ; Day, CS; Kucera, GL; Bierbach, UJ Med. Chem. 2001, 44, 4492-4496).

Paso 3

[0267] A una solución agitada de N-Boc-N-metiletilendiamina (1,39 g, 8,0 mmol) y DIEA (1,05 g, 8,1 mmol) en DCM seco (50 ml) a 0°C se le añadió una solución de p- cloroformato de nitrobenilo (1,75 g, 8,1 mmol) en DCM seco (10 ml) gota a gota durante 5-10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 minutos y luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche (controlada por TLC). La mezcla de reacción se lavó luego con solución de NaHCO₃ ac. 1M, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y el residuo restante se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el intermedio protegido con N-Boc-N'-PNB deseado con un rendimiento del 73%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,19 (s, 2H), 3,38 (br s, 4H), 2,89 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

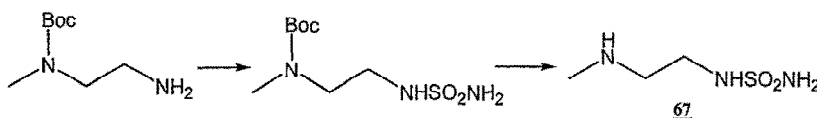
Paso 4

[0268] La cadena lateral 66 se preparó usando condiciones de reacción de desprotección de TFA estándar y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice.

Porcentaje de rendimiento; cuantitativo; ¹H RMN (acetona-d₆, 300 MHz): δ 8,20 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,41 (br s, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,55 (br s, 2H), 3,18 (br s, 2H), 2,74 (s, 3H).

N-metilo-N'-(aminosulfonilo) etilendiamina **67**

[0269]



[0270] Esta cadena lateral se preparó tratando N-Boc-N-metiletilendiamina con un exceso de sulfamida en dioxano a reflujo seguido de desprotección de N-Boc.

Paso 1

[0271] Una solución de N-Boc-N-metiletilendiamina (1 g, 5,74 mmol) y sulfamida (1,1 g, 11,48 mmol) en dioxano (20 ml) se agitó a reflujo bajo una atmósfera de N₂ (controlada por TLC). La mezcla se filtró luego para eliminar el material insoluble y el filtrado se concentró a presión reducida y se trató con acetato de etilo. El material insoluble se eliminó de nuevo por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto deseado con un rendimiento del 96%.

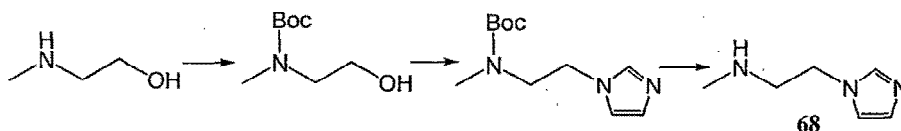
¹H RMN (acetona-d₆, 300 MHz): δ 5,91 (br s, 2H), 5,77 (br s, 1H), 3,38 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,20 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Paso 2

[0272] Rendimiento porcentual: 91%; ¹H RMN (acetona-d₆, 300 MHz): 6,62 (br s, 2H), 6,34 (br s, 1H), 3,48 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,32 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,80 (s, 3H).

1-[2-(N-metilamino)etilo]imidazol **68**

[0273]



[0274] Se sintetizó 1-[2-(N-metilamino)etilo]imidazol a partir del mesilato de 2-(N-Boc-N-metilamino)etanol, que se dejó reaccionar con imidazol en presencia de LiHMDS. El material de partida se preparó mediante la protección selectiva del grupo amino con Boc-anhídrido en presencia de Al₂O₃ de acuerdo con el procedimiento descrito en la literatura (Yadar, VK; Ganesh Babu, KJ Org. Chem. 2004, 69, 577-580).

Preparación de 1-[2-(N-Boc-N-Metilamino)etilo]imidazol

[0275] A una solución agitada de imidazol (1,02 g, 15 mmol) a -30°C bajo atmósfera de N₂ en DMF seco (20 ml) se añadió LHMDS (solución 1M en hexanos, 16,0 ml, 16,0 mmol), gota a gota, mediante jeringuilla. La mezcla de reacción se agitó a -30°C durante 40 minutos. A esta mezcla se le añadió una solución del mesilato a partir de 2-(N-Boc-N-metilamino)etanol (recién preparado a partir de 2-(N-Boc-N-metilamino)etanol, cloruro de mesilo y DIEA, (1,75 g, 10 mmol)) en DMF (6 ml) a través de una jeringa. La mezcla resultante se agitó a -30°C durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante la noche (controlada por TLC). La mezcla se evaporó luego a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para producir la amina protegida con Boc deseada con un rendimiento del 54%.

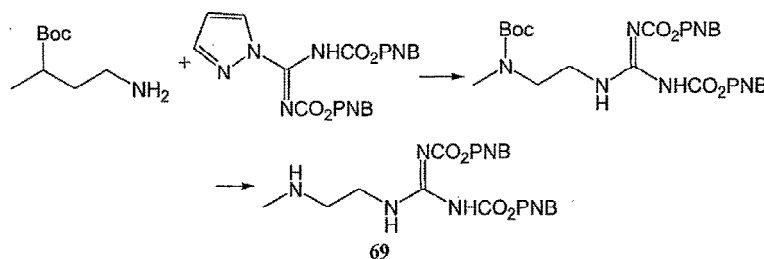
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 7,09 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,60 y 6,57 (s + s, 1H), 3,76 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,16 (br s, 2H), 2,40 y 2,28 (s+s, 3H), 1,10 y 1,05 (s + s, 9H).

Paso 2: Preparación de Imidazol **68**

[0276] Rendimiento porcentual: 83%; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 7,51 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,07 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,13 (br s, 1H).

N-metilaminoetilo-N',N''-bis-PNB-oxicarbonilo-guanidina **69**

[0277]



[0278] Esta cadena lateral se preparó por desplazamiento de pirazol de 1H-pirazol-carboxamidina protegido con bis-PNB (mostrado arriba), seguido de la eliminación del grupo protector Boc.

Paso 1: N-Boc-N-Metilaminoetilo-N',N''-Bis-PNB Guanidina

[0279] A una solución de N-Boc-N-metiletilendiamina (627 mg, 3,6 mmol) en DMF seco (10 ml) se le añadió pirazol-1-carboxamidina protegida por bis-PNB (750 mg, 1,6 mmol) y el resultado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días (control por TLC). El disolvente se eliminó luego a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir la amina protegida con Boc deseada con un rendimiento del 50%.

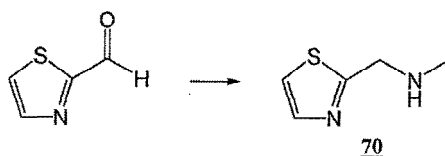
[0280] ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 11,70 (s, 1H), 8,47 y 8,35 (s + s, 1H), 8,14 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 8,11 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,56-3,51 (m, 2H), 3,41 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 1,34 (s, 9H).

Paso 2: Amina 69

[0281] Rendimiento porcentual: 89%; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 11,63 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,65 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H), 8,16 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,76 (br s, 2H), 2,70 (s, 3H)

2-(N-Metilaminometilo)Tiazol 70

[0282]

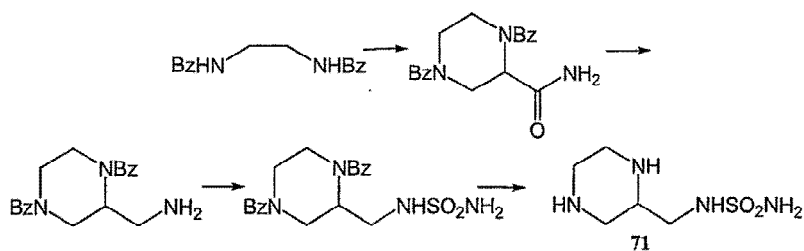


[0283] A un matraz que contenía DCM seco (60 ml) y tamices moleculares 4A se añadieron metilamina (solución 2,0M en THF, 4,0 ml, 8,0 mmol), Na_2SO_4 (1,42 g, 10,0 mmol) y 2-tiazolcarboxaldehído (0,452 g, 4,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se controló por ^1H RMN. Al finalizar, la mezcla de reacción se filtró para eliminar el Na_2SO_4 y los tamices moleculares y el filtrado se concentró a presión reducida. La imina bruta se disolvió en EtOH absoluto (40 ml), se trató con NaBH_4 (0,227 g, 6,0 mmoles) y se envejeció durante varias horas a temperatura ambiente (controlada por TLC). La mezcla de reacción se inactivó luego con agua (8 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con salmuera, se extrajo con DCM (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron a presión reducida para dar el producto deseado con un rendimiento del 69%.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 7,69 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,80 (br s, 1H).

2-[(Aminosulfonilo)Aminometilo]Piperazina 71

[0284]



[0285] La síntesis implicó la preparación de amida del ácido 1,4-dibencilo-piperazina-2-carboxílico, la reducción de la amida a la amina con LAH, la conversión de la amina a la sulfonamida y la desprotección de los grupos protectores de bis-bencilo.

Paso 1: 1,4-Dibencilo Amida de Ácido Piperazina-2-Carboxílico

[0286] Este compuesto se preparó con un rendimiento del 75% según el procedimiento descrito en la literatura (Butts, CP; Jazdzzyk, M. Chem. Commu. 2003, (13) 1530-1531)

Paso 2: 1,4-dibencilo-2-aminometilo-piperazina

[0287] A una suspensión agitada de LAH (0,9 g, 25,9 mmoles) en THF seco (150 ml) se añadió amida de ácido 1,4-dibencilo-piperazina-2-carboxílico (4,0 g, 12,93 mmoles) y la mezcla se agitó a reflujo durante 20 h (controlado por TLC). La mezcla agitada se enfrió con un baño de hielo y se apagó con sal de Rochelle (6 ml), se calentó a temperatura ambiente y la suspensión se vertió sobre una capa de gel de sílice (20 mm). La celita se lavó con MeOH al 15% en CH_2Cl_2 con NH_4OH al 1% (3 x 50 ml) y se eluyó a través de una capa de gel de sílice. El eluyente se concentró a presión reducida para dar el producto deseado con un rendimiento del 99%.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,32-7,31 (m, 10H), 4,05 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,52 y 3,47 (AB_q, J = 12,9 Hz, 2H), 3,27 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 13,2; 5,7 Hz, 1H), 2,82-2,69 (m, 3H), 2,63-2,58 (m, 1H), 2,50-2,43 (m, 1H), 2,36-2,16 (m, 3H).

5 **Paso 3: 1,4-dibencilo-2-[(aminosulfonilo)aminometilo]piperazina**

[0288] A una solución de 1,4-dibencilo-2-aminometilo-piperazina (2,5 g, 8,46 mmol) en dioxano (50 ml), se agregó sulfamida (1,63 g, 16,9 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 95°C en atmósfera de N₂ durante varias horas (controlada por TLC). El disolvente se eliminó a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetonitrilo/agua con un gradiente como eluyente.

Porcentaje de rendimiento: 58%; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,37-7,29 (m, 10H), 5,64 (br s, 1H), 4,24 (br s, 2H), 3,94 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,59-3,46 (m, 4H), 3,13 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,96-2,91 (m, 1H), 2,81-2,76 (m, 1H).

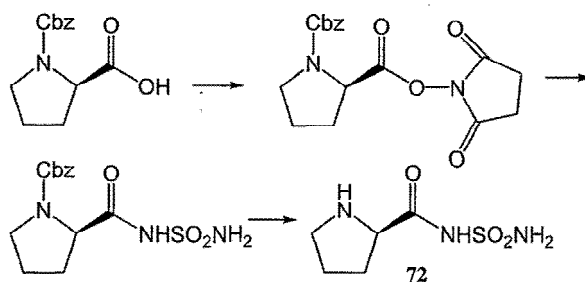
15 **Paso 4: 2-[(Aminosulfonilo)aminometilo]piperazina**

[0289] Se trató una mezcla de 1,4-dibencilo-piperazina-2-metilsulfamida (1,82 g, 4,87 mmol) en MeOH (20 mL) y 10% de Pd/C (180 mg) con hidrógeno gas (65 psi) para 27h a ta. La mezcla se filtró luego a través de una capa de celite y la celita se lavó bien con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto deseado 71 con un rendimiento del 96%.

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): 6,48 (br s, 1H), 6,42 (br s, 1H), 3,20-3,13 (m, 2H), 2,77-2,62 (m, 3H), 2,57-2,50 (m, 2H), 2,47-2,39 (m con pico DMSO-d₆, 1H), 2,11 (dd, J = 11,4; 9,6 Hz, 1H).

(2S)-2-[(Aminosulfonilo)aminocarbonilo]pirrolidina **72**

25 **[0290]**



40 **(2S)-1-Cbz-2-[(Aminosulfonilo)aminocarbonilo]pirrolidina**

[0291] Rendimiento porcentual: 42%; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,34-7,26 (m, 5H), 6,76 (s, 1H), 6,42-6,26 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,31 (br s, 1H), 3,52-3,40 (m, 2H), 2,20-2,11 (m, 2H), 1,95-1,86 (m, 3H).

45 **(2S)-2-[(Aminosulfonilo)aminocarbonilo]pirrolidina **72****

[0292] Rendimiento porcentual: 95%; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 7,40 (br s, 1H), 6,16 (br s, 1H), 3,69 (dd, J = 9,0; 5,1 Hz), 3,06-2,85 (m, 2H), 2,35 (br s, 1H), 2,17-2,05 (m, 1H), 1,94-1,83 (m, 1H), 1,80-1,59 (m, 2H).

50 **Síntesis de aminas secundarias por alquilación.**

[0293] La síntesis de una serie de 2-, 3- o 4-(alquilamino)alquilpiridinas se logró mediante la protección de 2-, 3- o 4-aminoalquilpiridinas con anhídrido de Boc en alcohol t-butílico, seguido de un tratamiento con hidruro de sodio en DMF y alquilación con varios haluros de alquilo. Finalmente, la eliminación del grupo protector Boc se realizó con un 95% de TFA en DCM. Esta estrategia sintética se informó por primera vez en la literatura para la preparación de 2 (alquilamino)piridinas (Kerin, DM; Lowary, TLJ Org. Chem. 2002, 67, 4965-4967).

Ejemplos de aminas preparadas:

[0294] 2-(Metilaminometilo)-5-metilpirazina - rendimiento global del 66%; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,42 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

[0295] 2-(metilaminometilo)piridina - rendimiento global del 55%; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8,58 (s, 1H), 7,71 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,31-7,24 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 2,54 (s, 3H).

[0296] 3-[(4-tiazolometilamino)metilo]piridina - rendimiento global del 42%; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 8,79 (d, J =

1,2 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,08 (dt, J = 8,1; 2,4 Hz, 7,35 (d, J = 6,9 Hz.1H), 7,24 (br s, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 2,80 (s, 1H).

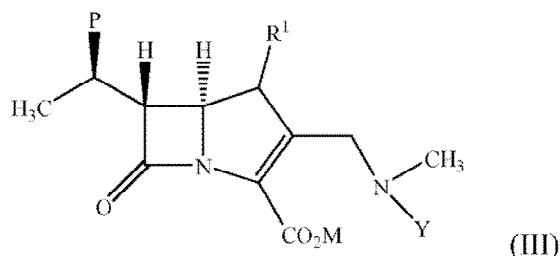
Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana de dilución

[0297] El método de dilución en agar para determinar la susceptibilidad antimicrobiana se llevó a cabo utilizando un método de dilución en agar con agar Mueller-Hinton (ver, M7-A5, Vol. 20 (2), 2000). Se aplicó un inóculo final de 104 UFC con un dispositivo de replicación. Las pruebas de dilución del caldo se realizaron con 5 x 10⁵ UFC en tubos que contenían 1 ml de caldo. La incubación de los tubos de ensayo que contienen agar y caldo se realizó a 35°C durante 18 h. La susceptibilidad de los estreptococos se determinó con agar Mueller-Hinton suplementado con un 5% de sangre de oveja, y la susceptibilidad de las especies anaeróbicas se determinó con agar brucella suplementado con un 5% de sangre de ovino, hemina y vitamina K. La incubación de los cultivos anaeróbicos se realizó durante 48 días. h en frascos. Las susceptibilidades de los estafilococos resistentes a la metilicina se determinaron en agar Mueller-Hinton o en caldo suplementado con NaCl al 3%. Todos los ensayos se realizaron con las cepas de control indicadas, disponibles en la American Type Culture Collection, Rockville, MD). Los resultados de las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana de los compuestos 9-63 contra organismos gramnegativos se muestran en la Tabla I.

[0298] Las composiciones y sus usos en la fabricación de medicamentos descritos y reivindicados en el presente documento pueden prepararse y ejecutarse sin experimentación excesiva a la luz de la presente divulgación. Aunque las composiciones y su uso en la fabricación de medicamentos de esta invención se han descrito en términos de realizaciones preferidas, será evidente para los expertos en la técnica que pueden aplicarse variaciones a las composiciones y sus usos en la fabricación de medicamentos y en los pasos o en la secuencia de pasos de los métodos descritos en este documento sin apartarse del alcance de la invención, que se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula III,



o sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que:

R^1 es hidrógeno o metilo;

P es hidrógeno o hidroxilo;

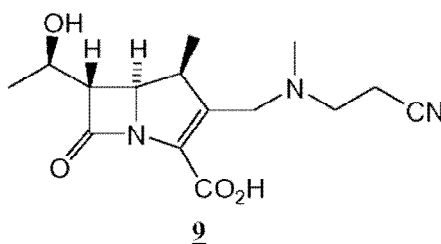
M es H o un grupo tal que CO_2M es un ácido carboxílico, un anión carboxilato, un grupo éster farmacéuticamente aceptable o un ácido carboxílico protegido por un grupo protector seleccionado de alilo, benzhidrido, 2-naftilmetilo, bencilo (Bn), sililo, fenacilo, *p*-metoxibencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-metoxifenilo, *p*-nitrobencilo, 4-piridilmetilo y *t*-butilo; Y es $-(CH_2)_n-A$, donde n es 1-4 y A es $-CN$, $-N(R^2)_2$, $C(=O)-N(R^2)_2$, $-C(=O)-NR^2SO_2N(R^2)_2$, $NR^2SO_2N(R^2)_2$, $NH-C(=NR^2)-N(R^2)_2$, $-SC(=NR^2)-N(R^2)_2$, en donde cada R^2 es independientemente H o alquilo C_1-C_4 ; y

en donde alquilo es un grupo alquilo cíclico lineal, ramificado o, si es apropiado, que incluye formas tanto sustituidas como no sustituidas; los restos con los que el grupo alquilo puede estar sustituido se seleccionan del grupo que consiste en hidroxilo, halo (F, Cl, Br, I), amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato;

en donde el grupo arilo puede estar sustituido con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en bromo, cloro, flúor, yodo, hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato;

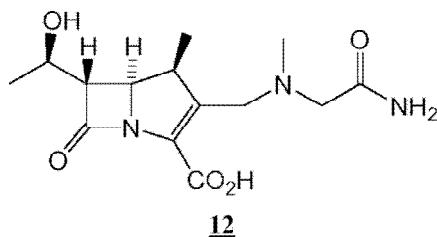
en donde el grupo alcoxi es C_1-C_4 alquilo-O-, con el grupo alquilo opcionalmente sustituido como se describe anteriormente.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es el compuesto 9,



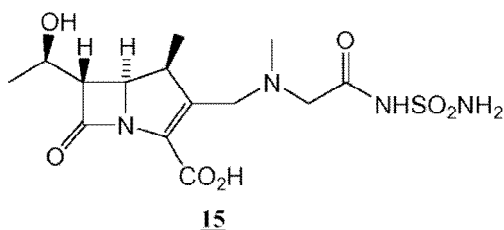
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es el compuesto 12:



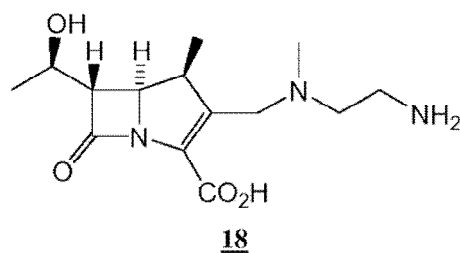
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es el compuesto 15:



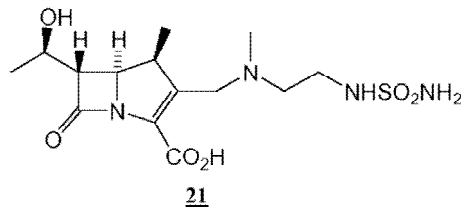
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es el compuesto 18:



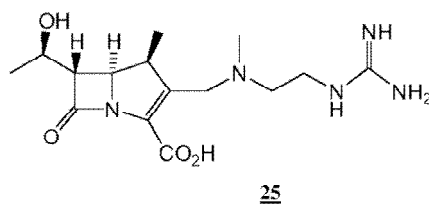
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es el compuesto 21:



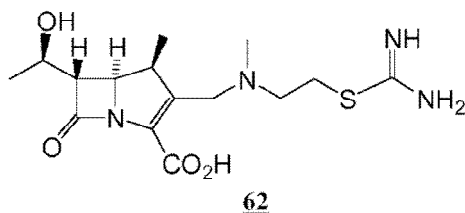
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es el compuesto 25:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es el compuesto 62:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. El uso de una cantidad terapéuticamente efectiva a un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar una infección por una bacteria gramnegativa en un huésped.

11. El uso de la reivindicación 10 en el que el huésped es un humano.

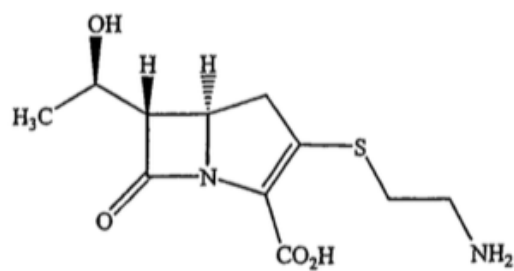
12. El uso de la reivindicación 10, en el que la infección es por una cepa bacteriana resistente al fármaco.

13. El uso de la reivindicación 10, en el que la infección es por una cepa resistente a múltiples fármacos.

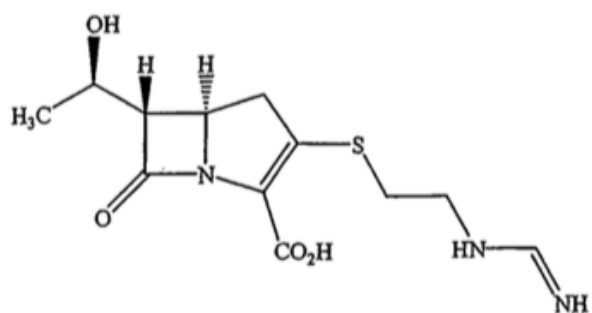
14. El uso de la reivindicación 10 en el que el compuesto se administra en combinación o alternancia con al menos otro agente antimicrobiano.

15. El uso de la reivindicación 10, en el que el compuesto se administra en combinación con un agente inhibidor de β -lactamasa.

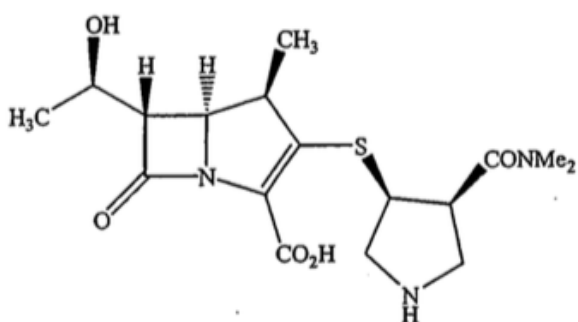
FIGURA 1



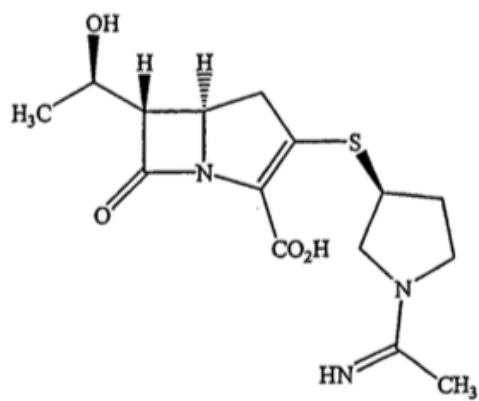
Tienamicina



Imipenem

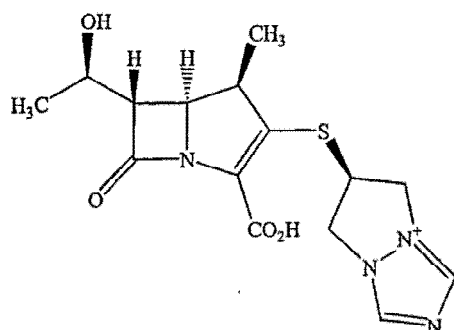


Meropenem



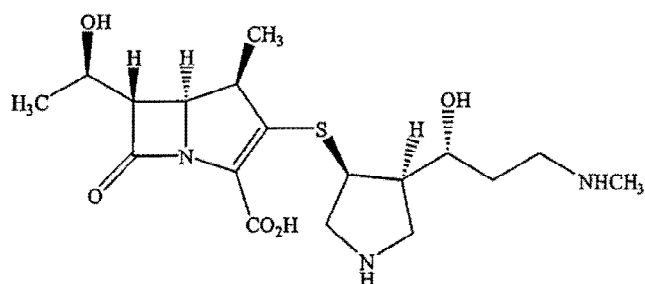
Panipenem

FIGURA 1 (CONTINUADA)



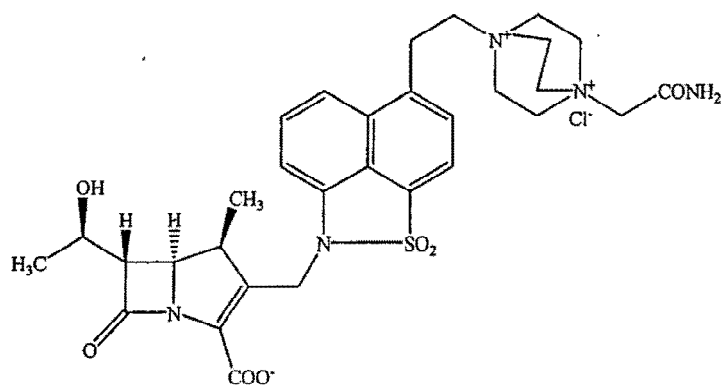
Biapenem

LJC 10627



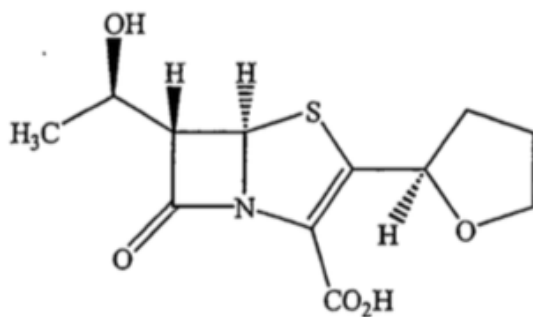
Lenapenem

BO 2727

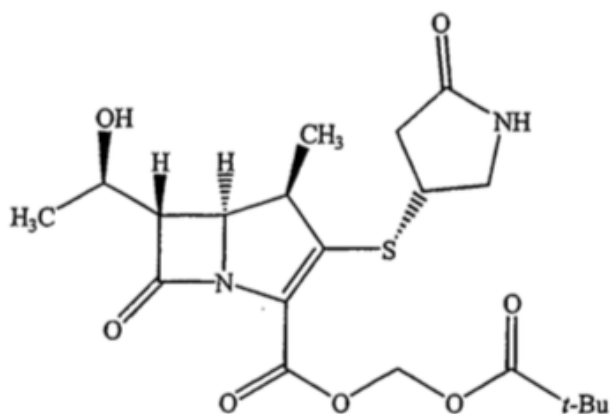


L-786 392

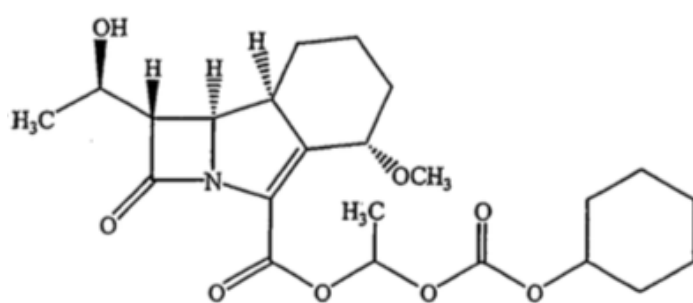
FIGURA 1 (CONTINUADA)



Faropenem



CS 834



Cillexetilo de sanfetrinem

GV 118819

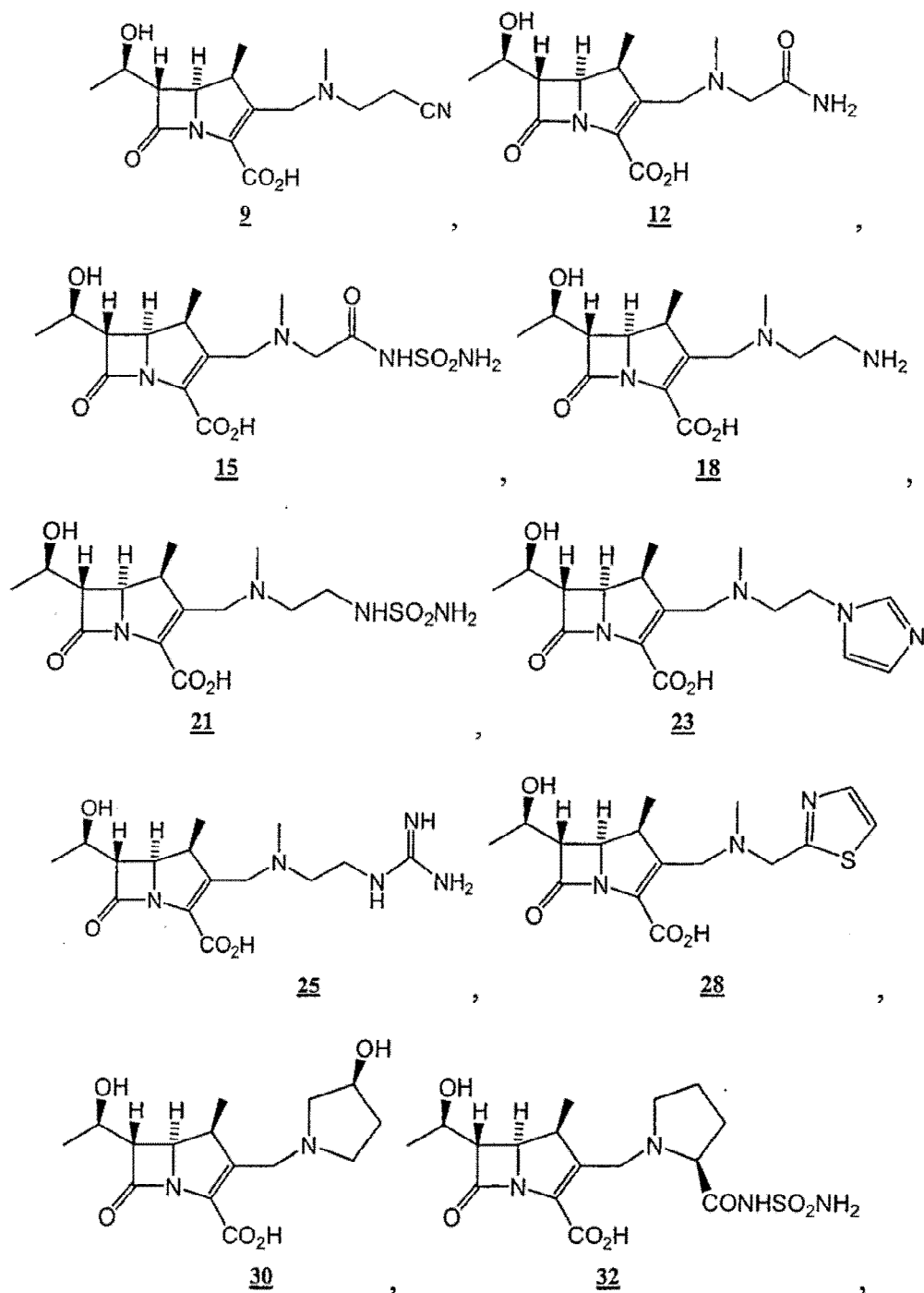
FIGURA 2: EJEMPLOS DE CP ACTIVOS GRAMNEGATIVOS

FIGURA 2 (CONTINUADA)

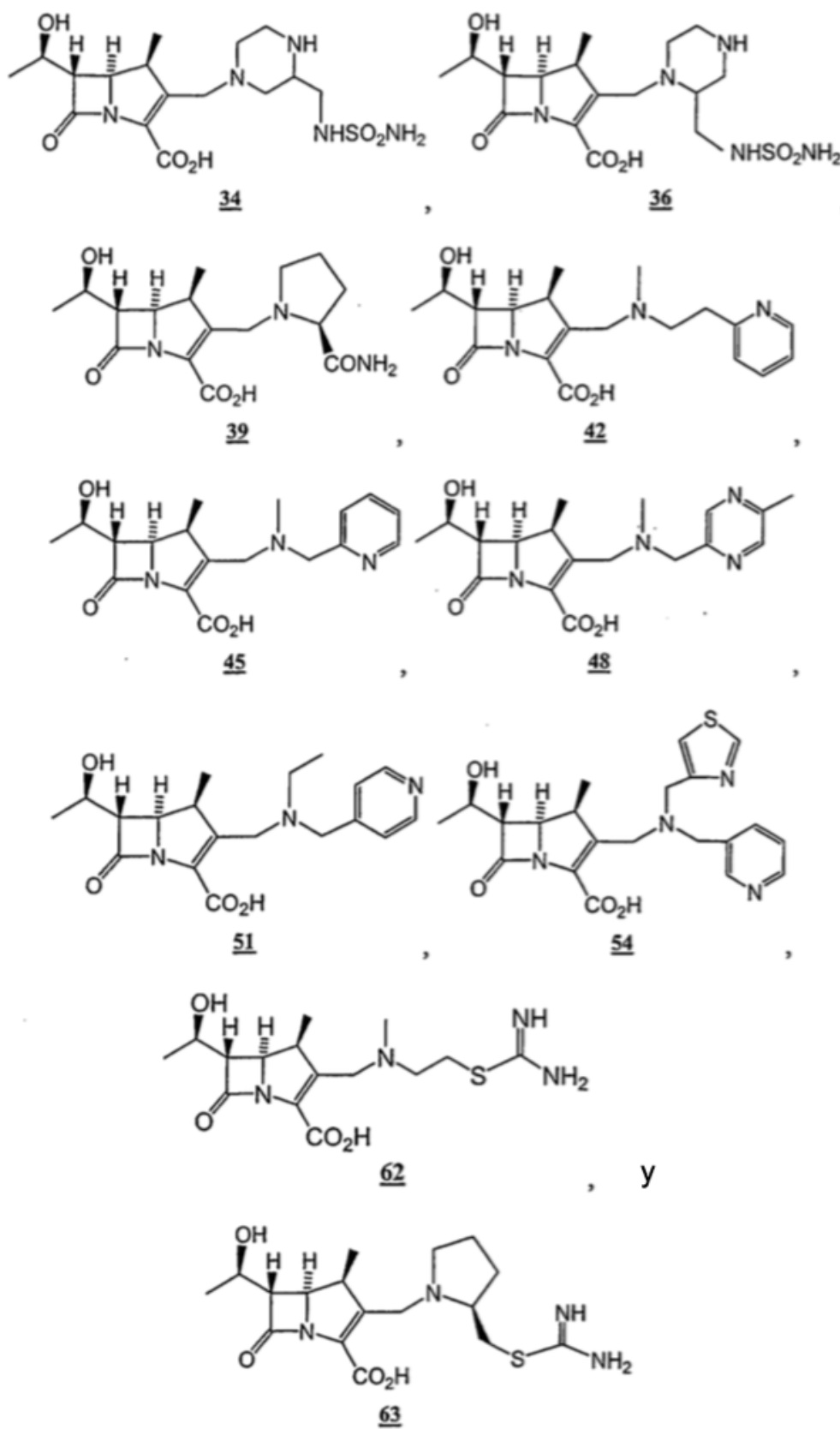


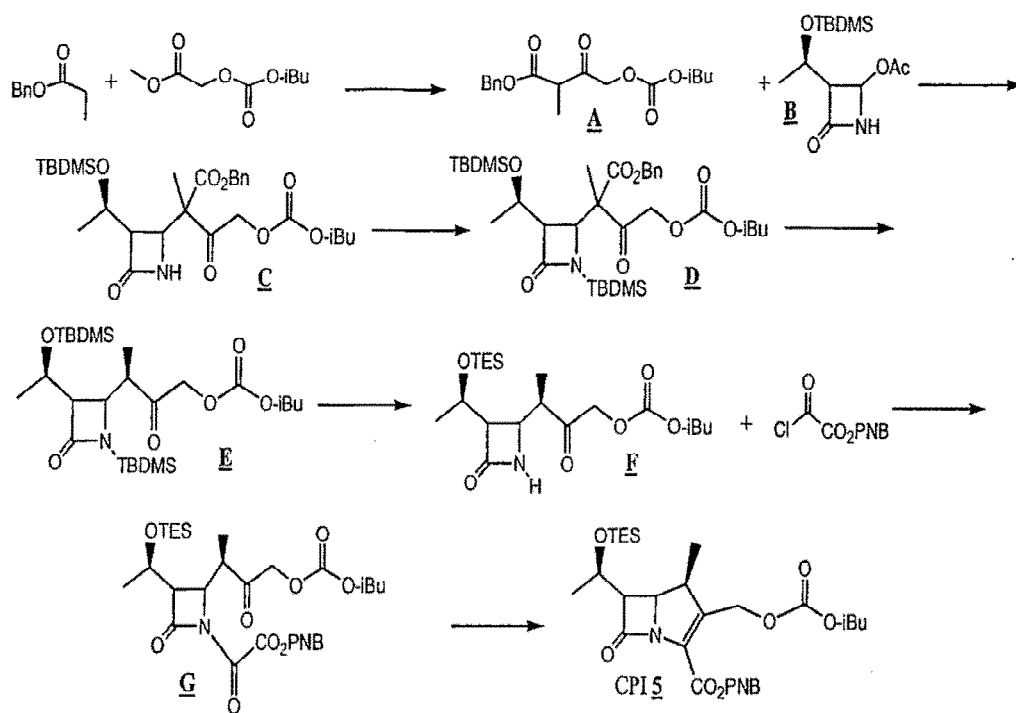
FIGURA 3: VÍA SINTÉTICA A CPI 5

FIGURA 4

TABLA 1: Datos de MIC gramnegativos (susceptibilidad in vitro)

Nº	Género	Especie	9	12	15	18	21	23	25	30	32	34	36	39	62	63	Meropenem
18	Acinetobacter	calcoaceticus	4	0.5	0.5	0.25	2	4	0.25	1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	8	0.5
19	Acinetobacter	baumannii	2	0.5	0.5	1	2	2	1	2	0.5	2	2	0.5	2	32	1
20	Acinetobacter	baumannii	4	4	2	2	8	8	2	4	4	8	8	2	4	32	8
21	Citrobacter	diversus	0.13	0.063	0.063	0.13	0.5	0.125	0.25	0.5	0.031	0.5	0.25	0.016	0.25	1	0.016
22	Citrobacter	freundii	0.13	0.063	0.063	0.25	0.5	0.125	0.25	0.5	0.031	0.5	0.5	0.031	0.25	1	0.016
23	Enterobacter	aerogenes	0.5	0.25	0.25	2	2	0.5	1	2	0.25	2	1	0.25	2	4	0.063
24	Enterobacter	cloacae	0.13	0.063	0.031	0.13	0.5	0.125	0.125	0.5	0.016	0.5	0.5	0.031	0.25	1	0.031
25	Escherichia	coli	0.063	0.063	0.031	0.13	0.5	0.125	0.125	0.5	0.016	0.5	0.25	0.016	0.125	1	0.016
26	Escherichia	coli	0.063	0.063	0.031	0.063	0.25	0.125	0.25	0.25	0.016	0.5	0.25	0.016	0.125	1	0.016
27	Escherichia	coli	0.063	0.063	0.063	0.13	0.5	0.125	0.25	0.25	0.016	0.5	0.25	0.016	0.125	1	0.016
28	Klebsiella	oxytoca	0.13	0.125	0.125	0.5	1	0.25	0.5	1	0.063	1	1	0.063	0.5	2	0.031
29	Klebsiella	pneumoniae	0.13	0.25	0.125	1	1	0.25	0.5	1	0.125	1	1	0.063	0.5	2	0.063
30	Moraxella	californiensis	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008	0.031	<0.008	<0.008	0.031	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008	0.016	<0.008
31	Morganella	morganii	1	1	0.5	8	8	2	8	16	2	2	2	1	8	16	0.125
32	Proteus	volgaris	1	0.5	0.25	4	4	1	1	2	0.25	1	1	0.25	2	8	0.125
33	Proteus	mirabilis	0.25	0.125	0.063	2	1	0.25	0.5	0.5	0.25	0.5	0.5	0.25	0.25	2	0.031
34	Providencia	reitteri	0.25	0.25	0.25	1	4	0.5	1	2	0.25	2	1	0.125	1	8	0.063
35	Salmonella	typhimurium	0.13	0.125	0.063	0.5	1	0.25	0.25	1	0.031	1	1	0.031	0.25	2	0.031
36	Serratia	marcescens	0.25	0.25	0.125	0.5	1	0.25	0.5	1	0.125	1	1	0.063	0.5	2	0.031
37	Shigella	dysenteriae	0.063	0.25	0.125	0.25	1	0.25	0.25	0.5	0.031	0.5	0.5	0.031	0.25	2	0.031
38	Shigella	sonnei	0.13	0.063	0.063	0.13	0.5	0.125	0.25	0.5	0.031	0.5	0.5	0.031	0.25	1	0.016
39	Shigella	flexneri	0.063	0.063	0.031	0.13	0.25	0.125	0.25	0.25	0.016	0.5	0.25	0.016	0.125	1	0.016
40	Stenotrophomonas	mallophilii	0.5	0.25	0.125	0.25	1	1	0.25	1	0.25	0.5	0.25	0.25	0.5	4	0.25
41	Pseudomonas	aeruginosa	16	4	4	2	8	16	2	8	8	4	8	8	4	>32	0.5
42	Pseudomonas	aeruginosa	4	1	1	2	2	2	0.5	2	2	2	2	2	2	16	0.5
43	Pseudomonas	aeruginosa	16	4	2	4	8	8	4	16	8	4	8	8	8	>32	0.125
44	Pseudomonas	aeruginosa	16	4	4	4	8	8	4	16	8	4	8	8	8	>32	1
45	Pseudomonas	aeruginosa	16	4	4	4	16	16	2	8	8	4	8	8	8	>32	0.5
46	Pseudomonas	aeruginosa	64	8	8	8	16	32	4	16	8	8	8	8	16	>32	4

FIGURA 4 (cont.)

TABLA 1, CONTINUADA

Nº	Género	Especie	28	42	45	48	51	54	Imipenem
19	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	0.063	0.25	0.25	0.13	0.5	1	0.13
20	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	0.25	0.25	0.25	0.5	0.5	4	0.13
21	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	0.063	0.5	0.25	0.13	0.5	0.5	0.13
22	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	0.13	0.5	0.25	0.25	0.5	2	0.13
23	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	0.13	0.5	0.25	0.25	0.5	4	0.13
24	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	0.25	0.5	0.25	0.25	0.5	1	0.25
25	<i>Salmonella</i>	<i>typhimurium</i>	0.13	0.5	0.25	0.25	0.5	2	0.13
26	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	0.13	0.5	0.25	0.25	0.5	4	0.13
27	<i>Klebsiella</i>	<i>aerogenes</i>	2	4	1	2	8	8	0.13
28	<i>Klebsiella</i>	<i>aerogenes</i>	0.13	0.5	0.5	0.25	0.5	2	0.13
29	<i>Proteus</i>	<i>vulgaris</i>	0.5	4	2	1	2	16	1
30	<i>Morganella</i>	<i>morganii</i>	0.5	4	1	0.5	2	16	1
31	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>	0.13	0.5	0.25	0.25	0.5	0.5	0.25
32	<i>Citrobacter</i>	<i>diversus</i>	0.063	0.25	0.25	0.13	0.5	1	0.13
33	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>	0.5	2	1	1	2	16	0.5
34	<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>	0.063	0.25	0.25	0.13	0.25	1	0.13
35	<i>Serratia</i>	<i>marcescens</i>	1	4	1	2	4	32	1
36	<i>Acinetobacter</i>	<i>calcoaceticus</i>	8	4	4	4	8	32	0.25
37	<i>Moraxella</i>	<i>catarrhalis</i>	≤0.008	≤0.008	≤0.008	≤0.008	0.016	0.016	<0.008
38	<i>Moraxella</i>	<i>catarrhalis</i>	0.063	0.063	0.063	0.063	0.13	0.13	0.031
39	<i>Pseudomonas</i>	<i>aeruginosa</i>	64	64	64	64	64	>64	2
40	<i>Pseudomonas</i> ^{ona}	<i>aeruginosa</i>	>64	>64	>64	>64	>64	>64	4
41	<i>Pseudomonas</i> ^{ona}	<i>aeruginosa</i>	>64	>64	>64	>64	>64	>64	8
42	<i>Pseudomonas</i> ^{ona}	<i>aeruginosa</i>	>64	>64	>64	>64	>64	>64	16
43	<i>Pseudomonas</i> ^{ona}	<i>aeruginosa</i>	>64	>64	>64	>64	>64	>64	32
44	<i>Pseudomonas</i> ^{ona}	<i>aeruginosa</i>	>64	>64	>64	>64	>64	>64	32