

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 717 923**

51 Int. Cl.:

C07D 505/24 (2006.01)

A61K 31/546 (2006.01)

C07D 501/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.10.2013 PCT/IB2013/002423**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.05.2014 WO14068388**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2013 E 13820853 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2019 EP 2917223**

54 Título: **Compuestos de cefem 2-sustituídos**

30 Prioridad:

29.10.2012 US 201261719523 P

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

26.06.2019

73 Titular/es:

**GLAXO GROUP LIMITED (50.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB y
SHIONOGI & CO., LTD (50.0%)**

72 Inventor/es:

**LIAO, XIANGMIN;
PEARSON, NEIL, DAVID;
PENDRAK, ISRAEL;
THALGI, REEMA;
YAMAWAKI, KENJI;
YOKOO, KATSUKI;
SATO, JUN;
KUSANO, HIROKI y
AOKI, TOSHIKI**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 717 923 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

Compuestos de cefem 2-sustituídos

Campo técnico

5 Los compuestos de la presente invención se refieren a compuestos de cefem 2-sustituídos, que tienen un amplio espectro antimicrobiano, en particular exhiben una potente actividad antimicrobiana contra bacterias Gram negativas que producen beta-lactamasa y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

Antecedentes

10 En la actualidad, se ha desarrollado una variedad de fármacos de beta-lactama y los fármacos de beta-lactama se han convertido en fármacos antimicrobianos extremadamente importantes desde un punto de vista clínico. Sin embargo, hay una mayor cantidad de tipos de bacterias que obtuvieron resistencia contra fármacos de beta-lactama al producir beta-lactamasa, que degrada los fármacos de beta-lactama.

15 De acuerdo con la clasificación molecular de Ambler, las beta-lactamasas se clasifican ampliamente en cuatro clases. Específicamente, son clase A (tipo TEM, tipo SHV, tipo CTX-M, tipo KPC, y similares), clase B (tipo IMP, tipo VIM, tipo L-1, y similares), clase C (tipo AmpC) y clase D (tipo OXA, y similares). Entre ellas, las clases de tipo A, C y D se clasifican ampliamente en serina-beta-lactamasa, por otro lado, la clase tipo B se clasifica en metalo-beta-lactamasa. Se sabe que ambas tienen respectivamente diferentes mecanismos entre sí en términos de hidrólisis de fármacos de beta-lactama.

20 Recientemente, se ha producido un problema clínico debido a la existencia de bacterias Gram negativas que se volvieron altamente resistentes a una cantidad de fármacos de beta-lactama incluyendo Cefems y Carbapenems al producir serina-beta-lactamasas de tipo clase A (ESBL) y D que tienen un mayor espectro de sustrato y metalo-beta-lactamasa de tipo clase B que tienen un amplio espectro. En particular, la metalo-beta-lactamasa se conoce por ser una de las causas de obtención de resistencia a múltiples fármacos en bacterias Gram negativas. Se conocen compuestos de Cefem que exhiben actividad intermedia contra bacterias Gram negativas que producen metalo-beta-lactamasa (por ejemplo, folleto de la Publicación Internacional N.º 2007/119511 y Applied Microbiology and Biotechnology (1994), 40(6), 892-7). Sin embargo, hay una demanda de desarrollo de compuestos de Cefem que exhiben una actividad antimicrobiana más potente, en particular más eficaz contra una variedad de bacterias Gram negativas productoras de beta-lactamasa.

30 Uno de los antimicrobianos conocidos que tienen alta actividad bactericida anti-Gram negativa son compuestos de cefem que tienen un grupo catecol intramolecularmente (por ejemplo, The Journal of Antibiotics, vol. 61, pp. 36-39 (2008); The Journal of Antibiotics, vol. 43, pp. 1617-1620 (1990), The Journal of Antibiotics, vol. 42, pp. 795-806 (1989)). Su acción es que el grupo catecol forma un quelato con Fe³⁺, donde el compuesto es incorporado eficazmente en el cuerpo bacteriano a través del sistema de transporte de Fe³⁺ en la membrana celular (sistema de transporte de hierro dependiente de tonB). En consecuencia, se han realizado investigaciones sobre compuestos con catecol o una estructura similar, en el resto de la cadena lateral 3 o en la cadena lateral 7 en el esqueleto de Cefem.

40 Los ejemplos en la literatura distinta de patentes (es decir, por ejemplo, véase, Applied Microbiology and Biotechnology (1994), 40(6), 892-7) y literatura de patentes (es decir, véase la publicación japonesa pendiente N.º 4-364189; publicación japonesa pendiente N.º 3-173893; publicación japonesa pendiente N.º 2-15090; publicación japonesa pendiente N.º 2-28187; publicación japonesa pendiente N.º 2-117678; publicación japonesa pendiente N.º 2-28185), respectivamente, describen derivados de tipo catecol con un grupo catecol en el resto de la cadena lateral 3 en el esqueleto de Cefem. Otros documentos de patente (es decir, por ejemplo, publicación japonesa pendiente N.º 2-15090; publicación japonesa pendiente N.º 2-28187; publicación japonesa pendiente N.º 6-510523; y publicación japonesa pendiente N.º 5-213971) describen derivados de tipo pseudo-catecol con un grupo hidroxipiridona en el resto de la cadena lateral 3 en el esqueleto de Cefem. Los documentos de patente, folleto de la Publicación Internacional N.º 2007/096740 y folleto de la Publicación Internacional N.º 2003/078440 describen compuestos de Cefem con un grupo amonio cuaternario, pero no describen un derivado de tipo catecol.

Además, en los documentos anteriores, que describen compuestos de Cefem que tienen un grupo catecol en su estructura, no hay descripción de la metalo-beta-lactamasa de tipo clase B y actividad antimicrobiana específica contra una amplia variedad de bacterias Gram negativas incluyendo el tipo clase B.

50 Adicionalmente, los documentos de literatura de patente específicos (es decir, por ejemplo, publicación de patente europea N.º 35357 y patente US N.º 3.487.079) y documentos de literatura distinta de patentes (es decir, por ejemplo,

55 Chemical & Pharmaceutical Bulletin, vol. 31, 1482-1493 (1983); Journal of Medicinal Chemistry, vol. 14, 420-425 (1971); e International Journal of Peptide & Protein Research, vol. 10, 51-59 (1977)), respectivamente, describen compuestos de cefem con un sustituyente en la posición 2 del esqueleto de cefem. Sin embargo, estos compuestos no tienen un grupo amonio cuaternario y un grupo catecol en la posición 3 del esqueleto de cefem.

La literatura distinta de patentes (por ejemplo, The Journal of Antibiotics, vol. 41, pp. 1154–1157 (1988); The Journal of Antibiotics, vol. 43, pp. 357–371 (1989)) describen compuestos de oxa–cefem con un sustituyente en la posición 2 del esqueleto de oxa–cefem. Sin embargo, estos compuestos no tienen un grupo catecol en la posición 3 del esqueleto de oxa–cefem.

- 5 El presente solicitante presentó solicitudes de patente de compuestos de cefem con sustituyentes de tipo catecol (por ejemplo, folleto de la Publicación Internacional N.º 2010/050468; folleto de la Publicación Internacional N.º 2011/125966; folleto de la Publicación Internacional N.º 2011/125967 y folleto de la Publicación Internacional N.º 2011/136268). Sin embargo, estas solicitudes no describen un compuesto con un sustituyente en la posición 2 del esqueleto de cefem.

10 Compendio de la invención

Problemas para resolver por medio de la invención

- 15 La presente invención proporciona compuestos de cefem 2–sustituídos con un grupo amonio cuaternario en la cadena lateral 3, preferiblemente, junto con un grupo catecol, que exhiben un potente espectro antimicrobiano contra una variedad de bacterias que incluyen bacterias Gram negativas y/o bacterias Gram positivas. Preferiblemente, los compuestos son eficaces contra bacterias Gram negativas que producen beta–lactamasa, incluyendo bacterias resistentes a múltiples fármacos, en particular, bacterias Gram negativas productoras de metalo–beta–lactamasa de tipo clase B y bacterias productoras de beta–lactamasa (ESBL) de amplio espectro. Por otra parte, la presente invención proporciona, preferiblemente, compuestos de cefem con una actividad antimicrobiana contra cepas resistentes a compuestos de cefem 2–no sustituidos.

20 Medios para resolver el problema

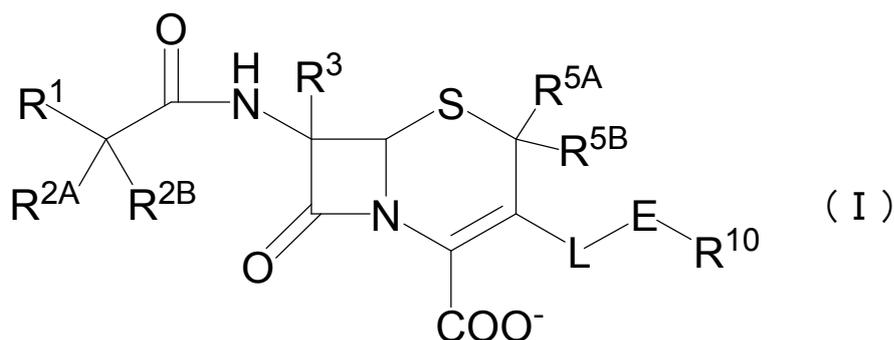
La presente invención proporciona compuestos de cefem que resolvieron los problemas antes mencionados con las siguientes características estructurales:

- 1) un grupo sustituyente en la posición 2, preferiblemente, un grupo alquilo.
- 2) un grupo amonio cuaternario en la cadena lateral 3.
- 25 3) un grupo catecol en el grupo terminal o en el grupo amonio cuaternario de la cadena lateral 3 como una realización preferible.

La presente invención proporciona las siguientes invenciones:

1. Un compuesto de la fórmula (I):

[Fórmula química 1]



- 30 un éster en el grupo carboxilo, un compuesto amino–protegido cuando el amino está presente en un anillo en la cadena lateral 7 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

en donde

R¹ es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o es un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

- 35 con respecto a R²ᴬ y R²ᴮ,

a) R²ᴬ es hidrógeno, amino opcionalmente sustituido, –SO₃H, aminosulfonilo opcionalmente sustituido, carboxilo, (alquil inferior)oxicarbonilo opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, hidroxilo o carboniloxi sustituido; y R²ᴮ es hidrógeno, siempre que R²ᴬ y R²ᴮ no sean hidrógeno al mismo tiempo, o

b) R²ᴬ y R²ᴮ se toman juntos para formar metilideno opcionalmente sustituido o hidroxiimino opcionalmente

sustituido;

R^3 es hidrógeno, $-OCH_3$ o $-NH-CH(=O)$;

con respecto a R^{5A} y R^{5B} ,

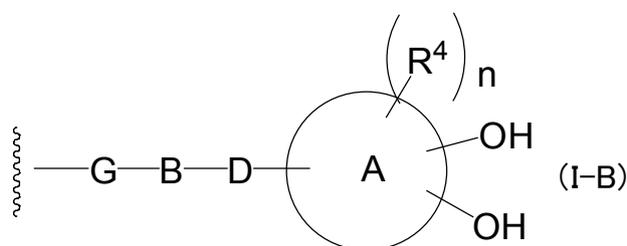
- 5 a) R^{5A} y R^{5B} son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo inferior y R^{5A} y R^{5B} no son hidrógeno al mismo tiempo,
- b) R^{5A} y R^{5B} se pueden tomar juntos con el átomo adyacente para formar un carbociclo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido o
- c) R^{5A} y R^{5B} se pueden tomar juntos para formar metilideno opcionalmente sustituido;

L es $-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-S-$, $-CH_2-S-$, $-CH=CH-S-$ o $-CH=CH-CH_2-S-$;

- 10 E es un grupo divalente opcionalmente sustituido que tiene al menos un ion amonio cuaternario;

R^{10} es hidrógeno o un grupo representado por la fórmula (I-B):

[Fórmula química 2]



en donde

- 15 anillo A es un anillo benceno, heterociclo monocíclico o heterociclo fusionado;

n es un número entero de 0 a 2;

- 20 cada R^4 es, independientemente, hidrógeno, halógeno, oxo, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-O-C(=O)-R^9$, $-C(=O)-R^9$, $-C(=O)-OH$, $-C(=O)-OR^9$, $-OR^9$, $-NR^9R^9$, $-SO_2R^9$, $-SR^9$, $-NR^9-C(=O)-R^9$, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; siempre que dos grupos hidroxilo en el anillo A se unan respectivamente con átomos de carbono que se ubican adyacentemente;

cada R^9 es, independientemente, alquilo inferior o haloalquilo (inferior);

G es un enlace simple, alquilenileno inferior opcionalmente sustituido, alquilenileno opcionalmente sustituido o alquilenileno opcionalmente sustituido;

- 25 B es no existente, un enlace simple o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos 1-3 átomos de nitrógeno;

- 30 D es no existente, un enlace simple, $-C(=O)-$, $-O-C(=O)-$, $-C(=O)-O-$, $-NR^6-$, $-NR^6-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^6-$, $-C(=O)-C(=O)-$, $-NR^6-C(=O)-NR^6-$, $-C(=O)-C(=O)-NR^6-$, $-C(=O)-NR^6-C(=O)-$, $-NR^6-C(=O)-C(=O)-$, $-NR^6-NR^6-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^6-NR^6-$, $-N=N-C(=O)-$, $-C(=O)-N=N-$, $-C=N-NR^6-C(=O)-$, $-C=N-C(=O)-$, $-N=C-C(=O)-$, $-C=N-C(=O)-NR^6-$, $-NR^6-C(=O)-C(=N-OR^6)-$, $-C(=N-OR^6)-C(=O)-NR^6-$, $-NR^6-C(=N-OR^6)-$, $-C(=N-OR^6)-NR^6-$, $-C(=O)-C(=N-OR^6)-$, $-C(=N-OR^6)-C(=O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-NR^6-$, $-NR^6-S(=O)_2-$, $-NR^6-CH_2-$, $-CH_2-NR^6-$ o $-S(=O)_2-$;

cada R^6 es, independientemente, hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido;

- 35 siempre que, cuando R^{10} es hidrógeno, E es un grupo cíclico divalente opcionalmente sustituido que tiene al menos un ion amonio cuaternario y al menos dos grupos hidroxilo que se unen respectivamente con átomos de carbono se ubican cada uno adyacentemente en el grupo cíclico.

Efectos de la invención

Los compuestos de la presente invención son de utilidad como un producto farmacéutico que tiene al menos una de las siguientes características:

- 1) los compuestos exhiben un potente espectro antimicrobiano contra una variedad de bacterias que incluyen bacterias Gram negativas y/o bacterias Gram positivas;
- 2) los compuestos exhiben una potente actividad antimicrobiana contra bacterias Gram negativas que producen beta-lactamasa;
- 5 3) los compuestos exhiben una potente actividad antimicrobiana contra bacterias resistentes a múltiples fármacos, en particular, bacterias Gram negativas productoras de metalo-beta-lactamasa de tipo clase B;
- 4) los compuestos exhiben una potente actividad antimicrobiana contra bacterias que producen beta-lactamasa (ESBL) de amplio espectro;
- 5) los compuestos no exhiben resistencia cruzada con fármacos de cefem y/o fármacos de carbapenem conocidos; y
- 10 6) los compuestos no exhiben efectos secundarios tales como toxicidad y fiebre después de la administración en el organismo;
- 7) los compuestos son estables para almacenamiento y/o bien solubles en agua;
- 8) los compuestos de la presente invención tienen excelentes características respecto de la cinética en el organismo, tales como alta concentración en sangre, alta biodisponibilidad, larga duración de los efectos y/o alta migración tisular, y
- 15 9) los compuestos de la presente invención también pueden exhibir o tener actividad antimicrobiana frente a organismos biológicamente peligrosos, que pueden incluir, pero no se limitan a organismos biológicamente peligrosos, tales como *Yersinia pestis*, *Bacillus anthracis*, *Francisella tularensis*, *Burkholderia mallei* *Burkholderia pseudomallei*, *Brucella suis*, *Brucella melitensis* o *Brucella abortus*.

20 [Realizaciones preferibles para llevar a cabo la invención]

- Se debe entender que, a lo largo de la presente memoria descriptiva, la expresión de una forma singular (por ejemplo, “un”, “una”, “el”, “la” y similares; y en otros términos, los correspondientes artículos, adjetivos y similares) incluyen el concepto de su forma plural a menos que se especifique otra cosa. Por otra parte, se ha de entender que los términos usados en la presente se emplean en un significado usado normalmente en la técnica, a menos que se especifique otra cosa. Así, a menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que los entendidos generalmente por los expertos en la técnica en el campo al que pertenece la presente invención. Cada definición específica de los términos usados específicamente en la presente memoria se describe a continuación. Cada término usado en la presente memoria significa, solo o en combinación con otro término, lo siguiente.
- 25 “Halógeno” incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Preferiblemente, halógeno es flúor, cloro o bromo y, más preferiblemente, es cloro.
- “Alquilo inferior” incluye alquilo lineal o ramificado que tiene 1–8 carbonos, preferiblemente, 1–6 carbonos y más preferiblemente, 1–4 carbonos, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, n-heptilo, isoheptilo, n-octilo, y similares.
- 35 “Alquileo inferior” incluye alquileo lineal que tiene 1–8 carbonos, preferiblemente, 1–6 carbonos, más preferiblemente, 1–4 carbonos y lo más preferiblemente, uno o dos carbonos, por ejemplo, metileno, etileno, n-propileno, n-butileno, n-pentileno, n-hexileno, y similares.
- “Alquenileno inferior” incluye alquenileno lineal que tiene 2–8 carbonos, preferiblemente, 2–6 carbonos, más preferiblemente, 2–4 carbonos y al menos un enlace doble en cualquier posición e incluye, por ejemplo, vinileno, alileno, propenileno, butenileno, prenileno, butadienileno, pentenileno, pentadienileno, hexenileno, hexadienileno, y similares.
- 40 “Alquinileno inferior” incluye alquinileno inferior que tiene 2–8 carbonos, preferiblemente, 2–6 carbonos, más preferiblemente, 2–4 carbonos y al menos un enlace triple en cualquier posición, por ejemplo, etinileno, propinileno, butinileno, pentinileno, hexinileno, y similares.
- 45 “Haloalquilo (inferior)” se refiere a un grupo en el que al menos una posición de dicho “alquilo inferior” está sustituido con el anterior “halógeno” e incluye, por ejemplo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, monoclorometilo, diclorometilo, triclorometilo, monobromometilo, monofluoroetilo, monocloroetilo, clorodifluorometilo, y similares. Preferiblemente es trifluorometilo o triclorometilo.
- 50 “Aralquilo” incluye el alquilo inferior anterior sustituido con uno a tres grupos seleccionados de “arilo” mencionado más abajo, preferiblemente, en donde la cantidad de carbonos del alquilo es 1 a 4, más preferiblemente, es 1 ó 2, por ejemplo, bencilo, fenetilo, fenilpropilo, tritilo, y similares.

“Heteroaralquilo” incluye el alquilo inferior anterior sustituido con uno a tres grupos seleccionados de “heteroarilo” mencionados más abajo, preferiblemente, en donde la cantidad de carbonos del alquilo es 1 a 4, más preferiblemente, es 1 ó 2, por ejemplo, furilmetilo, tienilmetilo, pirolilmetilo, piridilmetilo, tieniletilo, furiletilo, imidazorilmetilo, benzotienilmetilo, tiazolilmetilo, y similares.

- 5 “Acilo” incluye formilo, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido (por ejemplo, acetilo, propionilo, butililo, isobutililo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, hexanoilo, octanoilo, metoxietilcarbonilo, 2,2,2-trifluoroetilcarbonilo), alqueniloxicarbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alloc, cinnamiloxicarbonilo), alcoxicarbonilacetilo (por ejemplo, etoxicarbonilmetilcarbonilo), alcoxi(inferior)alquil(inferior)carbonilo (por ejemplo, metoxietilcarbonilo), alquil(inferior)carbamoilalquil(inferior)carbonilo (por ejemplo, metilcarbamoiletalcarbonilo), arilcarbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, benzoilo, toluoilo), cicloalquilooxicarbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclohexiloxicarbonilo), aralquilooxicarbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, benciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo), heteroaralquilcarbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, tienilmetilcarbonilo), y similares.

- 15 Los sustituyentes de “amino opcionalmente sustituido” o “carbamoilo opcionalmente sustituido” incluyen alquilo inferior opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, bencilo, carbamoilalquilo (por ejemplo, carbamoilmetilo), mono- o di-alquil(inferior)carbamoilalquilo(inferior) (por ejemplo, dimetilcarbamoiletalcarbonilo), hidroxil(inferior)alquilo, heterociclilalquilo (inferior) (por ejemplo, morfolinoetilo, tetrahidropiraniletilo), alcoxicarbonilalquilo(inferior) (por ejemplo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo), mono- o dialquil(inferior)aminoalquilo(inferior) (por ejemplo, dimetilaminoetilo);

- 20 alcoxi (inferior)alquilo (inferior) (por ejemplo, metoxietilo, etoximetilo, etoxietilo, isopropoxietilo, y similares);

acilo (por ejemplo, formilo, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido (por ejemplo, acetilo, propionilo, butililo, isobutililo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, hexanoilo, octanoilo, metoxietilcarbonilo, 2,2,2-trifluoroetilcarbonilo, alcoxicarbonilacetilo (por ejemplo, etoxicarbonilmetilcarbonilo), alcoxi(inferior)alquil (inferior)carbonilo (por ejemplo, metoxietilcarbonilo), alquil(inferior)carbamoilalquil (inferior)carbonilo (por ejemplo, metilcarbamoiletalcarbonilo), arilcarbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, benzoilo, toluoilo);

- 25 aralquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, bencilo, 4-fluorobencilo);

hidroxi;

alquil inferior-sulfonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metansulfonilo, etansulfonilo, isopropilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetansulfonilo, bencilsulfonilo, metoxietilsulfonilo);

- 30 arilsulfonilo que opcionalmente tiene un alquilo inferior o halógeno como un sustituyente (por ejemplo, bencensulfonilo, toluensulfonilo, 4-fluorobencensulfonilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo);

arilo que opcionalmente tiene alquilo inferior como un sustituyente (por ejemplo, fenilo, toliilo);

alquil inferior-aminosulfonilo (por ejemplo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo);

alquil inferior-aminocarbonilo (por ejemplo, dimetilaminocarbonilo);

- 35 alcoxi inferior-carbonilo (por ejemplo, etoxicarbonilo);

cicloalquilcarbonilo (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo);

sulfamoilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, sulfamoilo, metilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo);

alquil inferior-carbonilamino (por ejemplo, metilcarbonilamino);

grupo heterocíclico (por ejemplo, morfolino, tetrahidropiranilo);

- 40 amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, mono- o di-alquilamino (por ejemplo, dimetilamino), formilamino), y similares.

El amino sustituido anterior o carbamoilo sustituido puede estar monosustituido o disustituido.

- 45 “Alquenilo inferior” se refiere a un alquenilo lineal o ramificado que tiene 2 a 8 carbonos y que tiene uno o varios enlaces dobles en dicho “alquilo inferior”. Los ejemplos incluyen vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1,3-butadienilo, 3-metil-2-butenilo, y similares. Se prefiere alquenilo con 2 a 6 carbonos, más preferiblemente, 2 a 4 carbonos.

- 50 Respecto del “amino opcionalmente sustituido” o “carbamoilo opcionalmente sustituido”, se pueden tomar dos sustituyentes del grupo amino junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un heterociclo que contiene nitrógeno que opcionalmente incluye un átomo de azufre y/o un átomo de oxígeno en el anillo (preferiblemente, el heterociclo es un anillo de 5 a 7 miembros y es, preferiblemente, saturado). El heterociclo está opcionalmente

sustituido con oxo o hidroxilo. Cuando un átomo de azufre forma el heterociclo, dicho átomo de azufre puede estar sustituido con oxo. Sus ejemplos incluyen anillos de 5 ó 6 miembros tales como piperazino, piperidino, morfolino, pirrolidino, 2-oxopiperidino, 2-oxopirrolidino, 4-hidroximorfolino, y similares.

5 Los sustituyentes de "alquilo inferior opcionalmente sustituido" incluyen al menos un grupo seleccionado del Grupo sustituyente alfa. La sustitución puede ser plural y los sustituyentes son iguales o diferentes.

Los sustituyentes de "alquileo inferior opcionalmente sustituido", "alqueniario inferior opcionalmente sustituido" y "alquiniario inferior opcionalmente sustituido" incluyen al menos un grupo seleccionado del Grupo sustituyente alfa. La sustitución puede ser plural y los sustituyentes son iguales o diferentes.

10 Los sustituyentes de "cicloalquilo opcionalmente sustituido" incluyen al menos un grupo seleccionado del Grupo sustituyente alfa. La sustitución puede ser plural y los sustituyentes son iguales o diferentes.

Los sustituyentes de "arilo opcionalmente sustituido" incluyen al menos un grupo seleccionado del Grupo sustituyente alfa. La sustitución puede ser plural y los sustituyentes son iguales o diferentes.

Los sustituyentes de "heteroarilo opcionalmente sustituido" incluyen al menos un grupo seleccionado del Grupo sustituyente alfa. La sustitución puede ser plural y los sustituyentes son iguales o diferentes.

15 Los sustituyentes de "opcionalmente sustituido aminosulfonilo" incluyen alquilo inferior sustituido y al menos un grupo seleccionado del Grupo sustituyente alfa.

Los sustituyentes de "alquil inferior-oxicarbonilo opcionalmente sustituido" incluyen al menos un grupo seleccionado del Grupo sustituyente alfa.

20 Los sustituyentes de "carbonilo sustituido" implican "sustituyente de -O-C(=O)-", incluyendo alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueniario inferior opcionalmente sustituido, alquiniario inferior opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido, es un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico y al menos un grupo seleccionado del Grupo sustituyente alfa.

25 Los sustituyentes de "carboxilo opcionalmente sustituido" incluyen un alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueniario inferior opcionalmente sustituido, alquiniario inferior opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido y es un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido.

"Grupo acilo opcionalmente sustituido" incluye carbonilo sustituido con alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueniario inferior opcionalmente sustituido, alquiniario inferior opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o es un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido.

30 Los sustituyentes de un "grupo amonio cuaternario monocíclico o fusionado cíclico saturado o insaturado opcionalmente sustituido" incluyen un alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo seleccionado del Grupo sustituyente alfa o dos sustituyentes cualquiera tomados juntos pueden formar un grupo carbocíclico o grupo heterocíclico. El alquileo inferior, como un sustituyente en un heterociclo que contiene un grupo amonio cuaternario, puede formar una estructura en puente entre el grupo amonio cuaternario y cualquier átomo de carbono en el heterociclo.

35 "El Grupo sustituyente alfa" consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alquileo inferior, hidroxialcoxi (inferior), alcoxi(inferior)alcoxi(inferior), carboxi, amino, acilamino, (alquil)inferior-amino, imino, hidroximino, (alcoxi)inferior-imino, (alquil)inferior-tio, carbamoilo, (alquil)inferior-carbamoilo, hidroxialquil(inferior)-carbamoilo, sulfamoilo, (alquil)inferior-sulfamoilo, (alquil)inferior-sulfino, ciano, nitro, un grupo carbocíclico y un grupo heterocíclico.

40 El resto de alquilo inferior en "alcoxi inferior", "hidroxialcoxi(inferior)", "alcoxi(inferior)alcoxi(inferior)", "(alquil)inferior-amino", "(alcoxi)inferior-imino", "(alquil)inferior-tio", "(alquil)inferior-carbamoilo", "hidroxialquil(inferior)carbamoilo" y "(alquil)inferior-sulfamoilo", "(alquil)inferior-sulfino", "(alquil)inferior-oxicarbonilo", "(alquil)inferior-sulfonilo", es como se definió como el anterior "alquilo inferior".

El resto de alqueniario inferior en "(alqueniario)inferior-oxi", es como se definió como el anterior "alqueniario inferior".

El resto de arilo en "ariloxi" es como se definió como "arilo" mencionado más abajo.

45 Las realizaciones preferidas de sustituyentes en "alquilo inferior opcionalmente sustituido" incluyen flúor, cloro, bromo, hidroxilo, carboxi, metoxi, etoxi, hidroximetoxi, hidroxietoxi, metoximetoxi, metoxietoxi, amino, acetilamino, metilamino, dimetilamino, imino, hidroximino, metoximino, metiltio, carbamoilo, metilcarbamoilo, hidroximetilcarbamoilo, sulfamoilo, metilsulfamoilo, alquil inferior-sulfamoilo, ciano, nitro, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, piridilo, morfolinilo, y similares.

50 Las realizaciones preferidas de "alquilo inferior opcionalmente sustituido" incluyen metilo, etilo, isopropilo, ter-butilo, haloalquilo (inferior) (por ejemplo, monoclorometilo, diclorometilo, triclorometilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo), carboximetilo, carboxietilo, carbamoilmetilo, carbamoiletilo, hidroximetilo, hidroxietilo, metoximetilo,

etoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, metiltiometilo, etiltiometilo, bencilo, fenetilo, 4-hidroxibencilo, 4-metoxibencilo, 4-carboxibencilo, y similares.

Las realizaciones preferidas de sustituyentes en "cicloalquilo opcionalmente sustituido" incluyen flúor, cloro, bromo, hidroxilo, carboxilo, metoxilo, etoxilo, hidroximetoxilo, hidroxietoxilo, metoximetoxilo, metoxietoxilo, amino, acetilamino, metilamino, dimetilamino, imino, hidroximino, metoximino, metiltio, carbamoilo, metilcarbamoilo, hidroximetilcarbamoilo, sulfamoilo, metilsulfamoilo, alquil inferior-sulfamoilo, ciano, nitro, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, piridilo, morfolinilo, y similares.

"Grupo carbocíclico" incluye cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y grupos carbocíclicos fusionados no aromáticos, y similares.

10 "Cicloalquilo" tiene 3-10 carbonos, preferiblemente, 3-8 carbonos y más preferiblemente, 3-6 carbonos e incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo, ciclodecilo, y similares.

"Cicloalquenilo" es cicloalquilo que contiene al menos un enlace doble en cualquier posición e incluye, por ejemplo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo y ciclohexadienilo, y similares.

15 "Arilo" incluye fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, y similares y se prefiere fenilo.

"Carbociclo aromático" implica un anillo derivado de arilo como se describe más abajo.

"Heterociclo aromático" significa un anillo aromático que es monocíclico o bicíclico o más, que tiene iguales o diferentes, uno o varios heteroátomos seleccionados independientemente de O, S o N.

20 El grupo heterocíclico aromático que es bicíclico o más incluye aquellos en los que un heterociclo monocíclico o bicíclico o más aromático se condensa con "carbociclo aromático" descrito anteriormente.

"Grupo carbocíclico no aromático" incluye el "cicloalquilo" y "cicloalquenilo" anterior, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo, ciclodecilo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo y ciclohexadienilo, y similares.

25 "Grupo carbocíclico fusionado no aromático" incluye un grupo en donde uno o varios grupos cíclicos seleccionados de dicho "cicloalquilo" y "cicloalquenilo" están fusionados con dicho "cicloalquilo", "cicloalquenilo" o "arilo" e incluye, por ejemplo, indanilo, indenilo, tetrahidronaftilo y fluorenilo, y similares.

30 "Grupo heterocíclico" incluye grupos heterocíclicos que tienen al menos un heteroátomo seleccionado arbitrariamente de O, S y N en el anillo e incluye, por ejemplo, grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros tales como pirrolidilo, piperidinilo, piperadinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, y similares; heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros tales como pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, furilo, tienilo, y similares; grupos heterocíclicos fusionados bicíclicos de 9 ó 10 miembros tales como indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizínilo, indolinilo, isoindolinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, purinilo, pteridinilo, benzopiranilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzisotiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, imidazopiridilo, pirazolopiridina, triazolopiridilo, imidazotiazolilo, pirazinopiridazinilo, quinazolinilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridinilo, dihidrobenzofurilo, tetrahidroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, dihidrobenzoxazina, tetrahidrobenzotienilo, y similares; grupos heterocíclicos fusionados tricíclicos tales como carbazolilo, acridinilo, xantenilo, fenotiadinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, dibenzofurilo, imidazoquinolilo, y similares; grupos heterocíclicos no aromáticos tales como dioxanilo, tiiranilo, oxiranilo, oxatolanilo, azetidínilo, tianilo, tiazolidine, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolino, dihidropiridilo, dihirobenzimidazolilo, tetrahidropiridilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroisotiazolilo, dihidrooxazinilo, hexahidroazepinilo, tetrahidro diazepinilo, y similares. Preferiblemente, el grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros o grupo heterocíclico fusionado bicíclico de 9 ó 10 miembros y más preferiblemente, un heteroarilo de 5 ó 6 miembros o grupo heterocíclico fusionado bicíclico de 9 ó 10 miembros.

"Heteroarilo" significa un grupo heterocíclico aromático descrito anteriormente. Se prefiere heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros o heteroarilo bicíclico de 9 ó 10 miembros.

50 "Heterociclo" significa un anillo derivado de un grupo heterocíclico como se describió anteriormente. Se prefiere heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros o heterociclo bicíclico de 9 ó 10 miembros.

"Heterociclo fusionado" implica un anillo condensado con al menos un heterociclo, incluye aquellos en los que el heterociclo monocíclico, bicíclico o más se condensa con el "carbociclo" descrito anteriormente. Se prefiere el heterociclo bicíclico de 9 ó 10 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno.

"Heterociclo monocíclico" es, preferiblemente, heterociclo de 5 a 7 miembros y más preferiblemente, heterociclo de 6

miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno.

“Grupo heterocíclico no aromático” significa un grupo que no muestra un carácter aromático del “grupo heterocíclico”.

Los sustituyentes de “grupo carbocíclico opcionalmente sustituido”, “grupo heterocíclico opcionalmente sustituido”, “grupo carbocíclico no aromático opcionalmente sustituido” y “grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido” incluyen alquilo inferior opcionalmente sustituido y al menos un grupo seleccionado del Grupo sustituyente alfa.

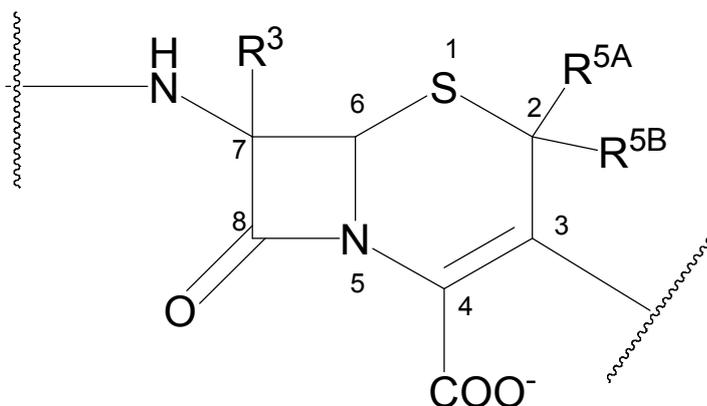
Las realizaciones preferidas de sustituyentes en el “grupo carbocíclico opcionalmente sustituido”, “grupo heterocíclico opcionalmente sustituido”, “grupo carbocíclico no aromático opcionalmente sustituido” y “grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido” incluyen metilo, etilo, isopropilo, ter-butilo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, hidroxilo, carboxilo, metoxi, etoxi, hidroximetoxi, hidroxietoxi, metoximetoxi, metoxietoxi, amino, acetilamino, metilamino, dimetilamino, imino, hidroximino, metoximino, metiltio, carbamoilo, metilcarbamoilo, hidroximetilcarbamoilo, sulfamoilo, metilsulfamoilo, alquilsulfamoilo inferior, ciano, nitro, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, piridilo, morfolinilo, y similares.

“Grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que tiene 1–3 átomos de nitrógeno” incluye pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazolilo, triazinilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, furilo, tienilo, y similares.

Ejemplos de “grupo carbocíclico opcionalmente sustituido” o “grupo heterocíclico opcionalmente sustituido” de R¹ incluyen fenilo, aminotiazol, aminotiadiazol, tiofeno, furano, benzotiazol, piridina, pirimidina, piridazina, aminopiridina, y similares, cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo y/o halógeno.

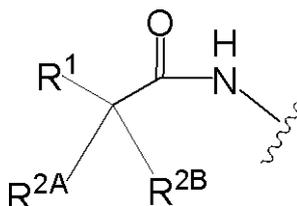
La nomenclatura de la posición de sustitución en el esqueleto de cefem de la fórmula (I) es la siguiente. Tal como se usa en la presente memoria, la cadena lateral 3, la cadena lateral 4 y la cadena lateral 7, respectivamente, se refieren a grupos que se unen con la posición 3, la posición 4 y la posición 7 del esqueleto de cefem

[Fórmula química 104]



Los ésteres de la fórmula (I) preferiblemente incluyen aquellos de la cadena lateral 7. Los ésteres en el grupo carboxilo en la cadena lateral 7 incluyen compuestos, en los que se esterifica cualquier grupo carboxilo de amino opcionalmente sustituido, aminosulfonilo opcionalmente sustituido, carboxilo, alquil(inferior)-oxicarbonilo opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, carboniloxi sustituido o similares en el terminal de R¹, R^{2A} o R^{2B} mostrados en la fórmula:

[Fórmula química 105]



en donde cada símbolo es como se definió anteriormente. Por ejemplo, en el caso de carboxilo (–COOH), estos ésteres están representados por la fórmula estructural –COOR^a, en donde R^a es un resto de éster como un grupo protector de carboxilo o similares. Estos ésteres incluyen aquellos fácilmente metabolizados en el organismo para formar un estado carboxílico.

5 Los grupos protectores antes mencionados para carboxilo o similares pueden ser cualquier grupo siempre que se pueda proteger y/o desproteger con un método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, escrito por T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc. (1991) o similares. Sus ejemplos incluyen alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, t-butilo), alquil (inferior)-carboniloximetilo (por ejemplo, pivaloilo), aralquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, bencilo, benzhidrilo, fenetilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo), grupos sililo (t-butildimetilsililo, difenil(t-butil)sililo), y similares.

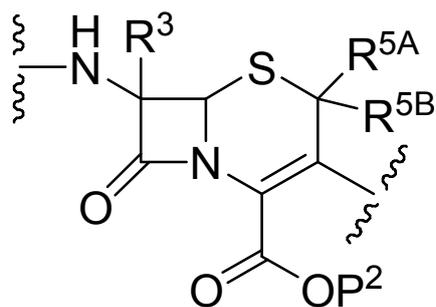
Los compuestos amino protegidos en el amino en la cadena lateral 7 de la fórmula (I) se refieren a las estructuras en las que el amino en el anillo (por ejemplo, tiazol, tiadiazol) se protegieron.

10 El grupo amino protegido está representado por la fórmula $-NHR^c$, en donde R^c representa un grupo protector de amino. Estos grupos protectores de amino incluyen aquellos grupos que se metabolizan fácilmente en el organismo para formar amino. Los grupos protectores de amino antes mencionados pueden ser cualquier grupo siempre que pueda ser protegido y/o desprotegido por un método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, escrito por T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc. (1991) o similares. Los ejemplos incluyen (inferior)alcoxycarbonilo (por ejemplo, t-butoxicarbonilo, benciloxycarbonilo, p-nitrobenciloxycarbonilo), aralcanoilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, benzoilo, p-nitrobenzoilo), acilo (por ejemplo, formilo, cloroacetilo), y similares.

15 El compuesto (I) de la presente invención no está limitado a isómeros particulares, pero incluye cualquier isómero posible (por ejemplo, isómero de ceto-enol, isómero de imina-enamina, diastereoisómero, isómero geométrico, isómero óptico, rotámero, etc.), racematos y una de sus mezclas.

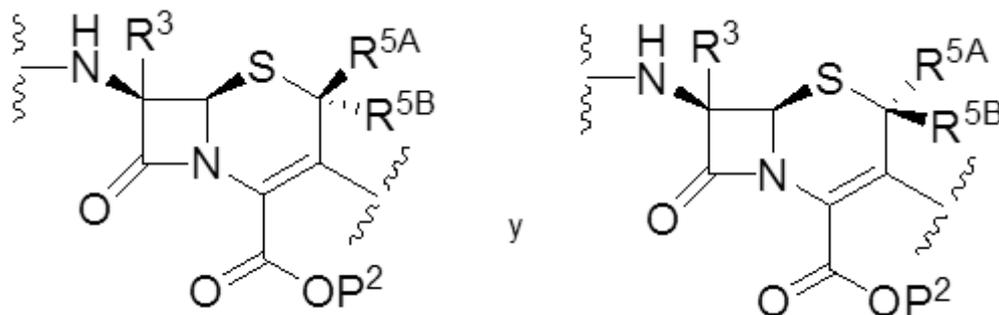
Por ejemplo, la fórmula (I):

20 [Fórmula química 106]



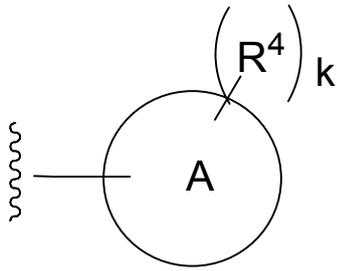
incluye

[Fórmula química 107]



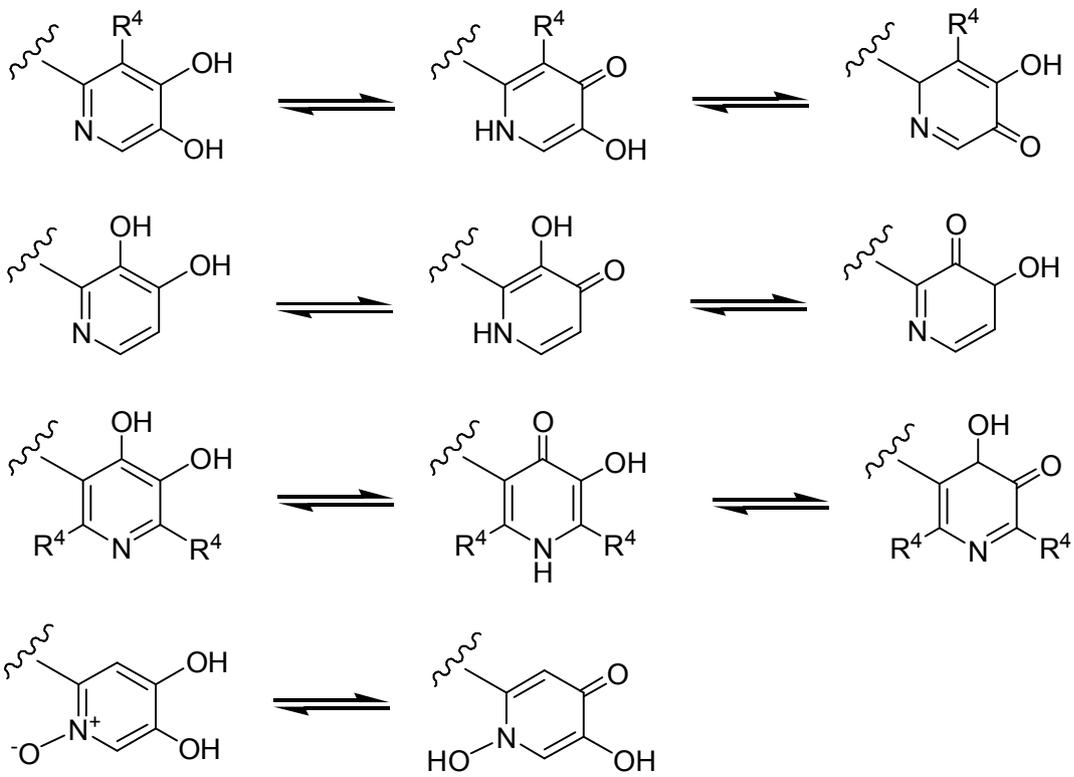
25 Por ejemplo, la fórmula:

[Fórmula química 108]



en donde cada símbolo es como se definió anteriormente, incluye las siguientes estructuras de resonancia:

[Fórmula química 109]

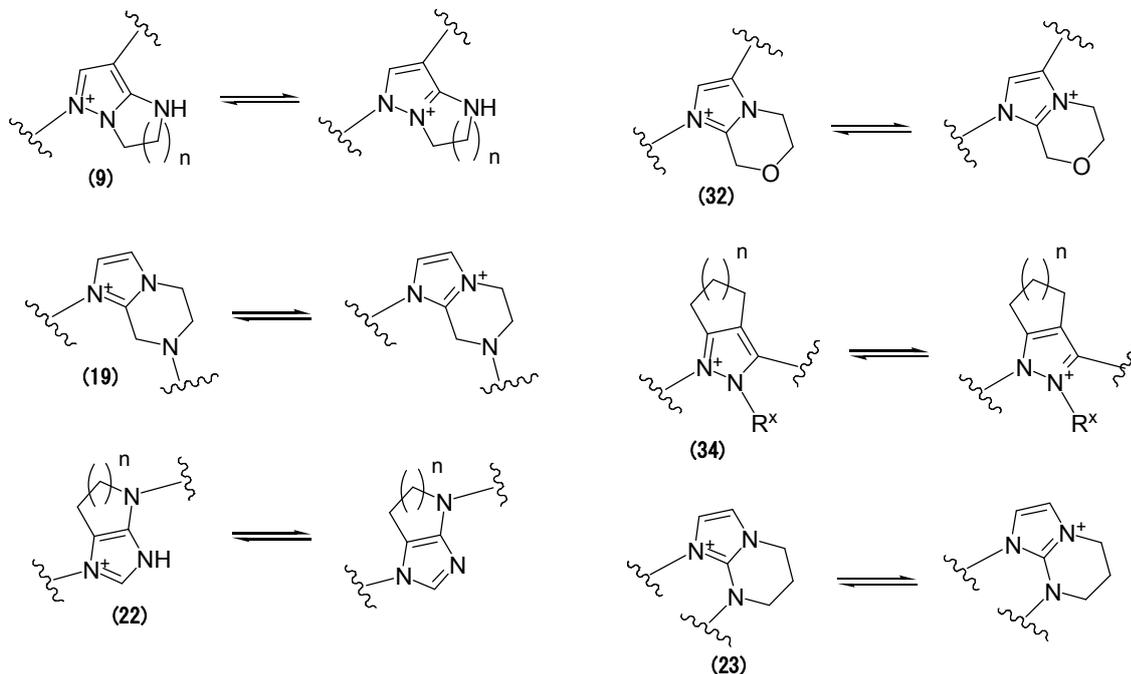


5

en donde R^4 es como se definió anteriormente.

Además, el grupo "E" en la fórmula (I), por ejemplo, incluye las siguientes estructuras de resonancia:

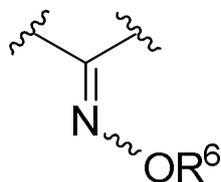
[Fórmula química 110]



en donde cada símbolo es como se definió anteriormente.

Por ejemplo, la fórmula:

5 [Fórmula química 111]



en donde R⁶ es como se definió anteriormente;

incluye

[Fórmula química 112]



y una de sus mezclas.

15 Al menos un átomo de hidrógeno, átomo de carbono y/u otro átomo pueden estar reemplazados con un isótopo de dicho átomo de hidrógeno, átomo de carbono y/u otro átomo. Los ejemplos de tal isótopo incluyen hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, flúor, yodo y cloro tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ¹²³I y ³⁶Cl. El compuesto de la fórmula (I) incluye compuestos que tienen un átomo reemplazado con tal isótopo. Este compuesto reemplazado con un isótopo es de utilidad como un producto farmacéutico y tal compuesto incluye todos los compuestos de la fórmula (I) radiomarcados. Además, la presente invención incluye cualquier método de marcado radiactivo para la producción de tal compuesto radiomarcado y, así, es de utilidad en una investigación para farmacocinética metabólica, ensayo de unión y/o como herramienta de diagnóstico.

20 Un compuesto radiomarcado de la fórmula (I) se puede preparar de acuerdo con la técnica bien conocida en la técnica. Por ejemplo, se puede introducir tritio en un compuesto específico de la fórmula (I) por deshalogenación

5 catalítica usando tritio para preparar un compuesto marcado con tritio de la fórmula (I). Este método comprende la reacción de un precursor que es un compuesto de la fórmula (I) apropiadamente halogenado con gas tritio en presencia de catalizador apropiado como Pd/C, en presencia o ausencia de una base. Para otro método para la preparación de un compuesto marcado con tritio, véase la literatura, *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences*, Vol. 1, *Labeled Compounds (Parte A)*, capítulo 6 (1987). El compuesto marcado con ^{14}C se puede preparar usando un material de partida que tiene ^{14}C .

Las sales de un compuesto de la fórmula (I) incluyen aquellas formadas con un ácido inorgánico u orgánico por un grupo carboxilo en la cadena lateral 7 y/o un grupo amino en la cadena lateral 7; y aquellas formadas con un contraión por un resto de amina cuaternaria en la cadena lateral 3.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la fórmula (I) incluyen, por ejemplo, sales formadas con metal alcalino (por ejemplo, litio, sodio, potasio, etc.), metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio, bario, etc.), magnesio, metal de transición (por ejemplo, zinc, hierro, etc.), amoníaco, base orgánica (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, dicitclohexilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, meglumina, dietanolamina, etilendiamina, piridina, picolina, quinolina, etc.) y aminoácidos o sales formadas con ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, etc.) y ácido orgánico (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido glutárico, ácido málico, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido ascórbico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, etc.), en particular, sales formadas con ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido metansulfónico. Estas sales se pueden formar de acuerdo con el método convencional.

El compuesto de la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables puede formar un solvato (por ejemplo, hidrato) y/o un polimorfismo cristalino y la presente invención también incluye tales solvatos y polimorfismos cristalinos. En tal "solvato", cualquier cantidad de moléculas de disolvente (por ejemplo, molécula de agua, etc.) se puede coordinar con el compuesto de la fórmula (I). Al dejar el compuesto de la fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable a la atmósfera, puede absorber humedad para adherirse con el agua absorbida o formar uno de sus hidratos. Además, un polimorfismo cristalino del compuesto de la fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable se puede formar por recristalización.

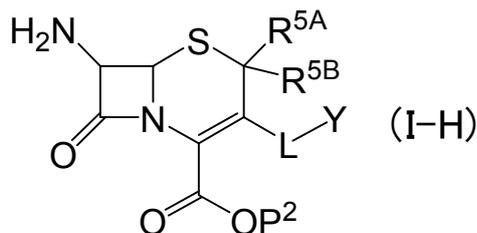
El compuesto de la fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable puede formar un profármaco y la presente invención incluye tales profármacos. El profármaco es un derivado del compuesto de la invención con un grupo química o metabólicamente degradable para ser transformado en un compuesto farmacológicamente activo por solvólisis o en condición fisiológica in vivo. El profármaco incluye compuestos que se puede transformar en el compuesto de la fórmula (I) por oxidación enzimática, reducción o hidrólisis en condición fisiológica in vivo o se transforman en el compuesto de la fórmula (I) por hidrólisis con ácido gástrico, etc. Los métodos para selección y producción del derivado profármaco adecuado se pueden hallar, por ejemplo, en *Design of Prodrugs*, Elsevier, Amsterdam 1985.

El profármaco puede ser un compuesto activo en sí.

40 Cuando el compuesto de la fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable tiene hidroxilo, los derivados aciloxi o derivados sulfoniloxi se pueden preparar como un profármaco. Por ejemplo, tal compuesto con hidroxilo se puede hacer reaccionar con un haluro de acilo apropiado, anhídrido ácido o un cloruro de sulfonilo apropiado, anhídrido de sulfonilo, anhídrido mixto, etc. o se puede hacer reaccionar usando un agente de acoplamiento como, por ejemplo, aquellos que tienen $\text{CH}_3\text{COO}-$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}-$, $t\text{-BuCOO}-$, $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO}-$, $\text{PhCOO}-$, $(m\text{-NaOOCPh})\text{COO}-$, $\text{NaOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO}-$, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}-$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{COO}-$, CH_3SO_3- , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$, CF_3SO_3- , CH_2FSO_3- , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$, $p\text{-CH}_3\text{-O-PhSO}_3-$, PhSO_3- , $p\text{-CH}_3\text{PhSO}_3-$.

Para la síntesis de un compuesto de la fórmula (I), se prefiere un compuesto de la fórmula (I-H):

45 [Fórmula química 34]



en donde

Y es un grupo saliente; P² es un grupo protector;

R^{5A}, R^{5B} y L son como se definió anteriormente,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un intermedio.

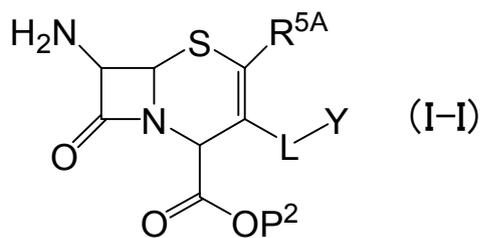
El compuesto de la fórmula (I-H) o una de sus sales, en donde P² es grupo benzhidrido, grupo p-metoxibencilo, grupo tritilo, grupo 2,6-dimetoxibencilo, grupo metoximetilo, grupo benciloximetilo o grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo se prefiere como un intermedio.

5

El compuesto de la fórmula (I-H) o una de sus sales, en donde R^{5A} es metilo y R^{5B} es hidrógeno se prefiere como un intermedio.

Para la síntesis de un compuesto de la fórmula (I), se prefiere un compuesto de la fórmula (I-I):

[Fórmula química 35]



10

o una de sus sales,

en donde

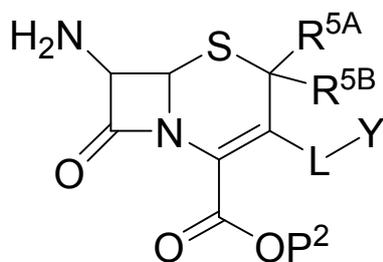
Y es un grupo saliente; P² es un grupo protector;

R^{5A} y L son como se definió anteriormente,

15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un intermedio.

Para la síntesis de un compuesto de la fórmula (I), se prefiere un compuesto de la fórmula:

[Fórmula química 113]



en donde Y es un grupo saliente; P² es un grupo protector; R^{5A}, R^{5B} y L son como se definió anteriormente,

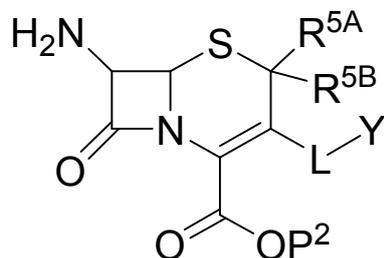
20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un intermedio. El 7-amino se puede formar un con contraión (Z⁻) para ser una sal (-NH₃⁺Z⁻).

El grupo saliente incluye halógeno (Cl, Br, I, F), acetoxi, metansulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi, trifluorometansulfoniloxi, etc.

El ejemplo preferido de un compuesto de la fórmula:

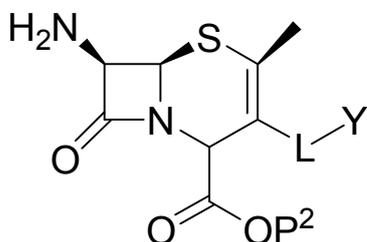
25

[Fórmula química 114]



en donde Y es un grupo saliente; P² es un grupo protector; R^{5A}, R^{5B} y L son como se definió anteriormente, es un compuesto de la fórmula:

5 [Fórmula química 115]



en donde Y es un grupo saliente; P² es un grupo protector; L es como se definió anteriormente.

10 Como se describe en las siguientes síntesis generales y ejemplos, se hace reaccionar un compuesto intermedio descrito anteriormente con restos de cadena lateral en las posiciones 3, 4 y 7 del esqueleto de cefem para obtener un compuesto de la fórmula (I). Los ejemplos del grupo protector "P²" incluyen los descritos en las siguientes síntesis generales y, preferiblemente, benzhidrido, p-metoxibencilo, tritilo, 2,6-dimetoxibencilo, metoximetilo, benciloximetilo o 2-(trimetilsilil)etoximetilo, etc.

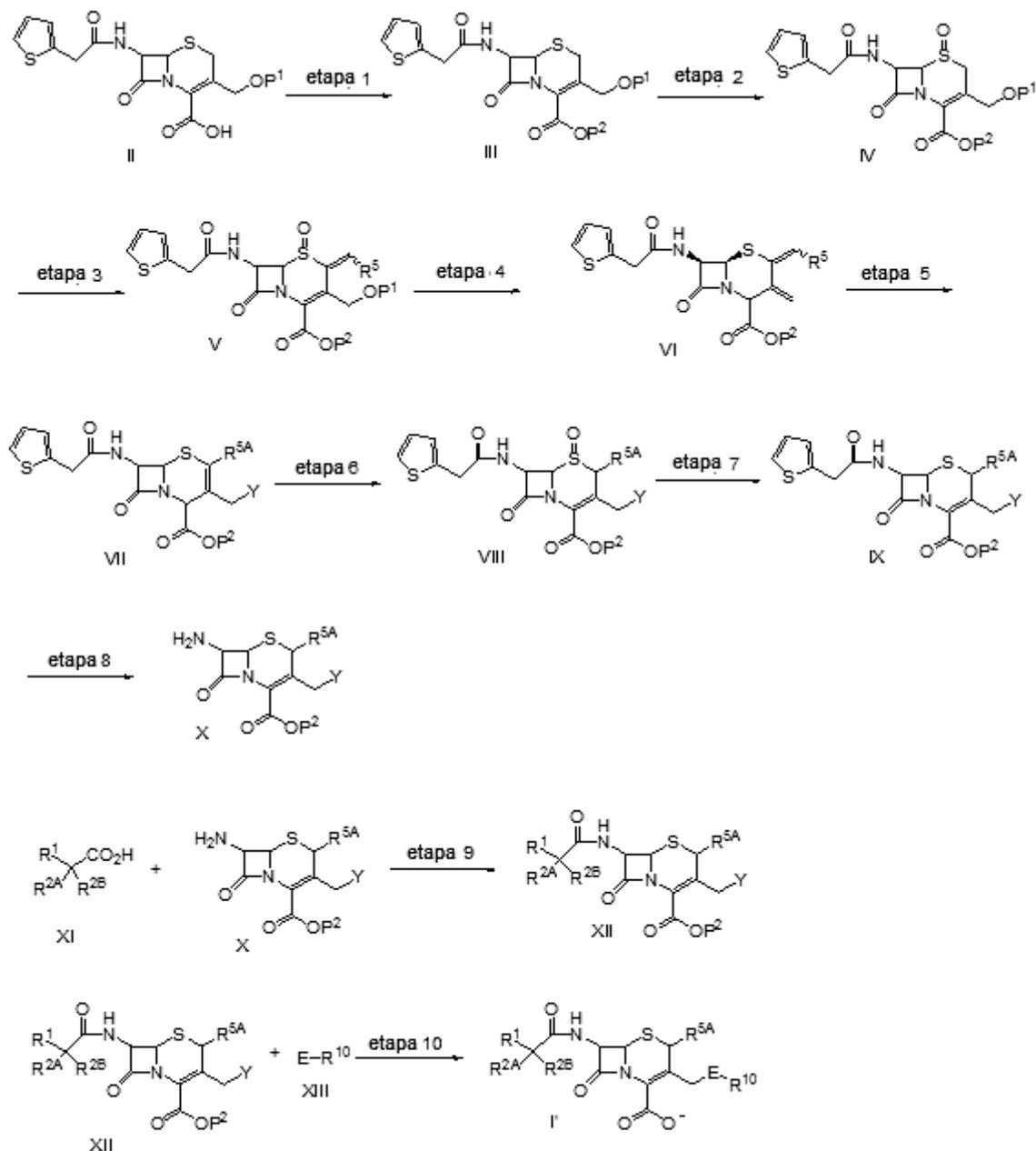
(Método de síntesis general)

El Esquema 1 representa un esquema general para la preparación de compuestos de la presente invención.

15

[Fórmula química 116]

Esquema 1



5 en donde P^1 y P^2 son grupos protectores; Y es un grupo saliente (por ejemplo, un halógeno (Cl, Br, I, F), metansulfonilo, p-toluensulfo); R^5 es hidrógeno o alquilo inferior; otros símbolos son como se definió anteriormente.

1) Formación de 2-metil cefem: Síntesis del compuesto (X)

Etapa 1

10 El grupo 4-carboxilo del compuesto (II) se protege con un grupo protector de carboxilo por medio de un método convencional para dar el compuesto (III). El grupo protector de carboxilo se ejemplifica por difenilmetilo, p-metoxibencilo, etc.

Los disolventes de reacción incluyen, por ejemplo, éteres (por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter ter-butilmetílico, éter diisopropílico), ésteres (por ejemplo, formato de etilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo),

hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos (por ejemplo, n-hexano, benceno, tolueno), amidas (por ejemplo, formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), cetonas (por ejemplo, acetona, metiletilcetona), nitrilos (por ejemplo, MeCN, propionitrilo), dimetilsulfóxido, agua y uno de sus disolventes mixtos.

- 5 La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de aproximadamente $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente, de aproximadamente $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, más preferiblemente, de aproximadamente $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. El tiempo de reacción puede variar según los reactivos, disolventes o temperatura de reacción por emplear, pero generalmente es de 0,5 a 24 horas.

Etapa 2

- 10 El compuesto (IV) se obtiene sometiendo el compuesto (III) a reacción de oxidación usando un agente de oxidación bien conocido por los expertos en la técnica (por ejemplo, ácido m-cloroperbenzoico, peróxido acético).

15 Los disolventes de reacción incluyen, por ejemplo, éteres (por ejemplo, anisol, dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter ter-butilmetílico, éter diisopropílico), ésteres (por ejemplo, formato de etilo, acetato de etilo, acetato de n-butilo, acetato de isopropilo), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos (por ejemplo, n-hexano, benceno, tolueno), amidas (por ejemplo, formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), cetonas (por ejemplo, acetona, metiletilcetona), nitrilos (por ejemplo, MeCN, propionitrilo), nitros (por ejemplo, nitrometano, nitroetano, nitrobenceno), dimetilsulfóxido, agua y un disolvente mixto seleccionado de dos o más de estos disolventes. La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de aproximadamente $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente, de aproximadamente $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, más preferiblemente, de aproximadamente $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. El tiempo de reacción puede variar según los reactivos, disolventes o temperatura de reacción por emplear, pero generalmente se lleva a cabo durante 0,5 a 24 horas.

Etapa 3

- 25 El compuesto (IV) se hace reaccionar con aldehído (es decir, R^5CHO) y una amina primaria o secundaria para dar el compuesto (V).

Aldehído incluye, por ejemplo, formaldehído y alquilo inferior-aldehído (por ejemplo acetaldehído, propionaldehído). El aldehído se usa en general en una cantidad de aproximadamente 1 a 100 moles, preferiblemente, de 1 a 30 moles, para 1 mol del compuesto (IV).

- 30 Una amina primaria o secundaria incluye, por ejemplo, metilamina, dimetilamina, etilamina y dietilamina. Una amina primaria o secundaria, incluyendo su sal, se usa en general en una cantidad de aproximadamente 1 a 100 moles, preferiblemente, 1 a 30 moles, para 1 mol del compuesto (IV).

35 Los disolventes de reacción incluyen, por ejemplo, éteres (por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter ter-butilmetílico, éter diisopropílico), ésteres (por ejemplo, formato de etilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos (por ejemplo, n-hexano, benceno, tolueno), amidas (por ejemplo, formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), cetonas (por ejemplo, acetona, metiletilcetona), nitrilos (por ejemplo, MeCN, propionitrilo), dimetilsulfóxido, agua y uno de sus disolventes mixtos.

- 40 La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de aproximadamente $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente, de aproximadamente $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, más preferiblemente, de aproximadamente $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$. El tiempo de reacción puede variar según los reactivos, disolventes o temperatura de reacción por emplear, pero generalmente es de 0,5 a 24 horas.

Etapa 4

El compuesto (V) se hace reaccionar con un reductor (por ejemplo, zinc, cobre, su mezcla) y un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido fórmico) para dar el compuesto (VI).

- 45 Zinc se usa en general en una cantidad de aproximadamente 1 a 100 moles, preferiblemente, 1 a 30 moles, para 1 mol del compuesto (V). El ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido fórmico) se usa en general en una cantidad de aproximadamente 1 a 100 moles, preferiblemente, 1 a 30 moles, para 1 mol del compuesto (V).

50 Los disolventes de reacción incluyen, por ejemplo, éteres (por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter ter-butilmetílico, éter diisopropílico), ésteres (por ejemplo, formato de etilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos (por ejemplo, n-hexano, benceno, tolueno), amidas (por ejemplo, formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), cetonas (por ejemplo, acetona, metiletilcetona), nitrilos (por ejemplo, MeCN, propionitrilo), ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido fórmico), dimetilsulfóxido, agua y uno de sus disolventes mixtos.

La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de aproximadamente $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente, de aproximadamente $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, más preferiblemente, de aproximadamente $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. El tiempo de reacción puede variar según los reactivos, disolventes o temperatura de reacción por emplear, pero generalmente es de 0,5 a 24 horas.

5 Etapa 5

El compuesto (VI) se hace reaccionar con ácido hidrohálico tal como ácido clorhídrico, etc. para dar el compuesto (VII).

El ácido hidrohálico se usa en general en una cantidad de aproximadamente 1 a 100 moles, preferiblemente, 1 a 30 moles, para 1 mol del compuesto (VI).

10 Los disolventes de reacción incluyen, por ejemplo, éteres (por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter ter-butílmético, éter diisopropílico), ésteres (por ejemplo, formato de etilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos (por ejemplo, n-hexano, benceno, tolueno), amidas (por ejemplo, formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), cetonas (por ejemplo, acetona, metiletilcetona), nitrilos (por ejemplo, MeCN, propionitrilo), dimetilsulfóxido, agua y uno de sus disolventes mixtos.

15 La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de aproximadamente $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente, de aproximadamente $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, más preferiblemente, de aproximadamente $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. El tiempo de reacción puede variar según los reactivos, disolventes o temperatura de reacción por emplear, pero generalmente es de 0,5 a 24 horas.

Etapa 6

20 El compuesto (VII) se hace reaccionar con un peroxiácido (por ejemplo, ácido meta-cloroperoxibenzoico, ácido peroxiacético), etc. para dar el compuesto de sulfóxido crudo. Por otra parte, el compuesto de sulfóxido crudo se hace reaccionar con una base (por ejemplo, trietilamina, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, hidrógeno-carbonato de sodio) para dar el compuesto de sulfóxido estereoisomérico simple (VIII).

25 El peroxiácido se usa en general en una cantidad de aproximadamente 1 a 100 moles, preferiblemente, 1 a 30 moles, para 1 mol del compuesto (VII). Los disolventes de reacción incluyen, por ejemplo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos (por ejemplo, n-hexano, benceno, tolueno), amidas (por ejemplo, formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona). La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de aproximadamente $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente, de aproximadamente $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, más preferiblemente, de aproximadamente $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. El tiempo de reacción puede variar según los reactivos, disolventes o temperatura de reacción por emplear, pero generalmente es de 0,5 a 24 horas.

Etapa 7

El compuesto (VIII) se hace reaccionar con un reductor (por ejemplo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo) para dar el compuesto (IX).

35 El reductor (por ejemplo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo) se usa en general en una cantidad de aproximadamente 1 a 100 moles, preferiblemente, 1 a 30 moles, para 1 mol del compuesto (VIII).

40 Los disolventes de reacción incluyen, por ejemplo, hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos (por ejemplo, n-hexano, benceno, tolueno), amidas (por ejemplo, formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona). La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de aproximadamente $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente, de aproximadamente $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, más preferiblemente, de aproximadamente $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. El tiempo de reacción puede variar según los reactivos, disolventes o temperatura de reacción por emplear, pero generalmente es de 0,5 a 24 horas.

Etapa 8

45 El compuesto (X) se obtiene sometiendo el compuesto (IX) a reacción de hidrólisis para convertir la amida en la cadena lateral 7 en un grupo amino, seguido de tratamiento del compuesto con un ácido hidrohálico tal como ácido clorhídrico. Los disolventes de reacción incluyen, por ejemplo, éteres (por ejemplo, anisol, dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter ter-butílmético, éter diisopropílico), ésteres (por ejemplo, formato de etilo, acetato de etilo, acetato de n-butilo, acetato de isopropilo), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos (por ejemplo, n-hexano, benceno, tolueno), amidas (por ejemplo, formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), cetonas (por ejemplo, acetona, metiletilcetona), nitrilos (por ejemplo, MeCN, propionitrilo), nitros (por ejemplo, nitrometano, nitroetano, nitrobenceno), dimetilsulfóxido, agua y un disolvente mixto seleccionado de dos o más de ellos. La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de aproximadamente $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente, de aproximadamente $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, más preferiblemente, de aproximadamente $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $30\text{ }^{\circ}\text{C}$. El tiempo de reacción puede variar según los reactivos,

disolventes o temperatura de reacción por emplear, pero generalmente es de 0,5 a 24 horas.

2) Formación de la cadena lateral 7: Síntesis del compuesto (XII)

Etapa 9

5 El compuesto (X) se somete a reacción de condensación con el compuesto (XI) para dar el compuesto (XII). Los disolventes de reacción incluyen, por ejemplo, agua, éteres (por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter ter-butilmetílico, éter diisopropílico), ésteres (por ejemplo, formato de etilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos (por ejemplo, n-hexano, benceno, tolueno), amidas (por ejemplo, formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), cetonas (por ejemplo, acetona, metiletilcetona), nitrilos (por ejemplo, MeCN, propionitrilo), dimetilsulfóxido, agua y uno de sus disolventes mixtos.

10 La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de aproximadamente $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente, de aproximadamente $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, más preferiblemente, de aproximadamente $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. El tiempo de reacción puede variar según los reactivos, disolventes o temperatura de reacción por emplear, pero generalmente es de 0,5 a 24 horas.

15 3) Formación de la cadena lateral 3: Síntesis del compuesto (I)

Etapa 10

20 El compuesto (I') se obtiene sometiendo el compuesto (XII) a reacción de sustitución con el compuesto (XIII) y después someterlo a reacción de desprotección. Los disolventes de reacción usados en la reacción entre el compuesto (XII) y el compuesto (XIII) incluyen, por ejemplo, éteres (por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter ter-butilmetílico, éter diisopropílico), ésteres (por ejemplo, formato de etilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos (por ejemplo, n-hexano, benceno, tolueno), amidas (por ejemplo, formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), cetonas (por ejemplo, acetona, metiletilcetona), nitrilos (por ejemplo, MeCN, propionitrilo), dimetilsulfóxido, agua y uno de sus disolventes mixtos. La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de aproximadamente $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente, de aproximadamente $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, más preferiblemente, de aproximadamente $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $30\text{ }^{\circ}\text{C}$. El tiempo de reacción puede variar según los reactivos, disolventes o temperatura de reacción por emplear, pero generalmente es de 0,5 a 24 horas.

30 El grupo protector para usar en la reacción anterior tal como grupos protectores de amino, grupos protectores de hidroxilo, etc. incluye, por ejemplo, grupos protectores descritos en Protective Groups in Organic Synthesis, escrito por T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc. (1991), etc. Los métodos para la introducción y eliminación de un grupo protector son métodos comúnmente usados en la química orgánica de síntesis (véase, por ejemplo, métodos descritos en Protective Groups in Organic Synthesis, escrito por T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc. (1991)), etc. o se pueden obtener por un método modificado. Por otra parte, un grupo funcional incluido en cada sustituyente se puede convertir por medio de un método conocido (por ejemplo, aquellos descritos en Comprehensive Organic Transformations, escrito por R. C. Larock (1989), etc.) además de los métodos de producción anteriores. Algunos de los compuestos de la presente invención se pueden usar como un intermedio de síntesis, que lleva a un nuevo derivado. Los intermedios y compuestos deseados producidos en cada uno de los métodos de producción anteriores se pueden aislar y purificar por medio de un método de purificación comúnmente usado en la química de síntesis orgánica, por ejemplo, neutralización, filtración, extracción, lavado, secado, concentración, recristalización, cualquier tipo de cromatografía, etc. Por otra parte, los intermedios se pueden someter a una siguiente reacción sin ninguna purificación.

45 Los ejemplos de un grupo protector de amino incluyen ftalimida, alcoxi inferior-carbonilo (butoxicarbonilo (Boc) etc.), alquenil inferior-oxicarbonilo (aliloxicarbonilo (Alloc), etc.), benciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, aralcanoilo opcionalmente sustituido (p-nitrobenzoilo, etc.), acilo (formilo, cloroacetilo, etc.), aralquilo opcionalmente sustituido (trilito, etc.), benzhidrido (BH), y similares.

50 Los ejemplos de un grupo protector de hidroxilo incluyen alcoxi inferior-carbonilo como alcoxi C_1-C_4 -carbonilo (por ejemplo, t-butiloxicarbonilo), alcoxicarbonilo inferior halogenado como un alcoxi (C_1-C_3)-carbonilo halogenado (por ejemplo, 2-yodoetiloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo), aril-(inferior) alcoxicarbonilo como un fenil-alcoxi (C_1-C_4)-carbonilo que opcionalmente tiene un sustituyente en el anillo de benceno (benciloxicarbonilo, o-nitrobenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo), p-metoxibencilo (PMB), tri-alquil inferior-sililo como tri-alquil (C_1-C_4)-sililo (por ejemplo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo), un metilo sustituido como alcoxi C_1-C_4 -metilo (por ejemplo, metoximetilo), alcoxi C_1-C_4 -alcoxi (C_1-C_4)-metilo (por ejemplo, 2-metoxietoximetilo), alquil C_1-C_4 -tiometilo (por ejemplo, metiltiometilo), tetrahidropiranilo, y similares.

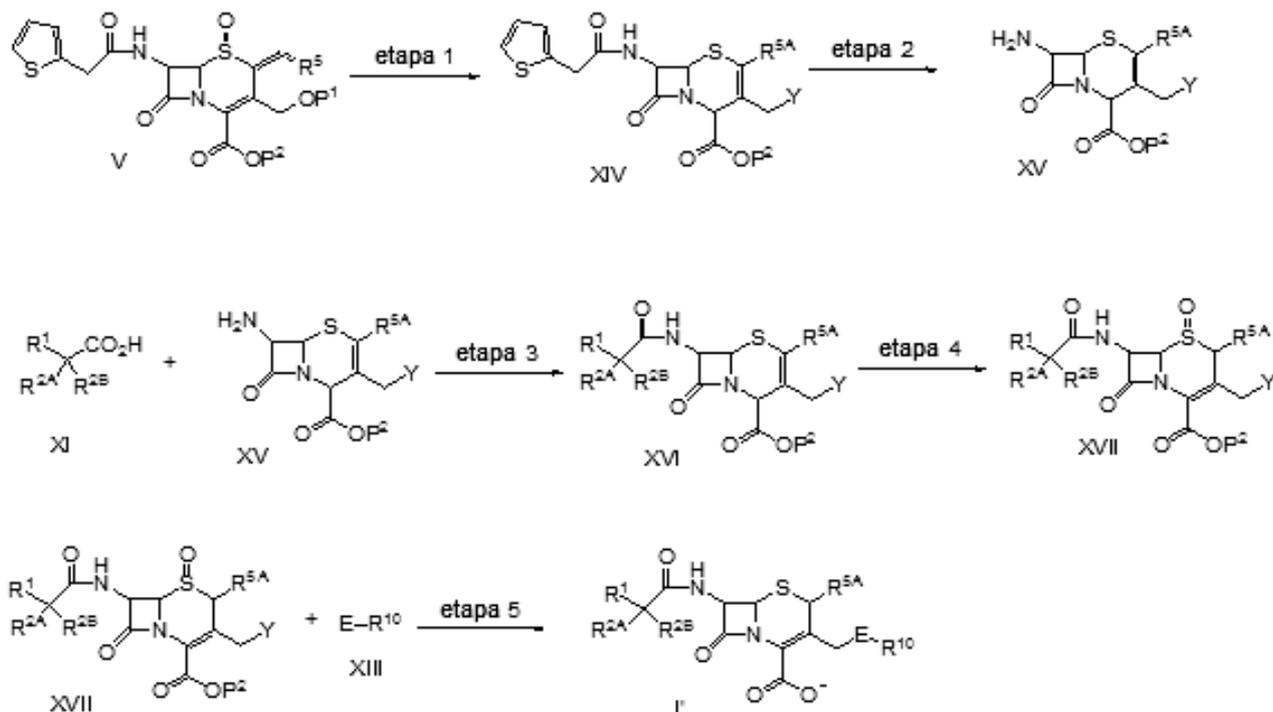
55 La reacción de desprotección antes mencionada se lleva a cabo en un disolvente tal como tetrahidrofurano, dimetilformamida, éter dietílico, diclorometano, tolueno, benceno, xileno, ciclohexano, hexano, cloroformo, acetato de etilo, acetato de butilo, pentano, heptano, dioxano, acetona, acetonitrilo o uno de sus disolventes mixtos, usando un ácido de Lewis (por ejemplo, AlCl_3 , SnCl_4 , TiCl_4), un ácido protónico (por ejemplo, HCl, HBr, H_2SO_4 , HCOOH), y

similares.

El compuesto obtenido se modifica químicamente adicionalmente y así se puede sintetizar un éster o un compuesto cuyo amino en el anillo de tiazol o tiadiazol en la posición 7 está protegido o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

5 [Fórmula química 117]

Esquema 2



en donde P¹ y P² son grupos protectores; Y es un grupo saliente (por ejemplo, un halógeno (Cl, Br, I, F), metansulfonilo, p-toluensulfoxi); R⁵ es alquilo inferior; otros símbolos son como se definió anteriormente.

10 (1) Síntesis del compuesto (XV)

Etapa 1

El compuesto (V) se hace reaccionar con un reductor (por ejemplo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo), seguido de tratamiento del resultante con un ácido hidrohálico tal como ácido clorhídrico, etc. para dar el compuesto (IX).

15 Los disolventes de reacción incluyen, por ejemplo, éteres (por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter ter-butilmetílico, éter diisopropílico), ésteres (por ejemplo, formato de etilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos (por ejemplo, n-hexano, benceno, tolueno), amidas (por ejemplo, formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), cetonas (por ejemplo, acetona, metiletilcetona), nitrilos (por ejemplo, MeCN, propionitrilo), dimetilsulfóxido, agua y uno de sus disolventes mixtos.

20 La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de aproximadamente -100 °C a 100 °C, preferiblemente, de aproximadamente -80 °C a 80 °C, más preferiblemente, de aproximadamente -20 °C a 60 °C. El tiempo de reacción puede variar según los reactivos, disolventes o temperatura de reacción por emplear, pero generalmente es de 0,5 a 24 horas.

Etapa 2

25 El compuesto (XV) se obtiene sometiendo el compuesto (XIV) a una reacción de hidrólisis para convertir la amida en la cadena lateral 7 en un grupo amino, seguido de tratamiento del compuesto con un ácido hidrohálico tal como ácido clorhídrico. Los disolventes de reacción incluyen, por ejemplo, éteres (por ejemplo, anisol, dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter ter-butilmetílico, éter diisopropílico), ésteres (por ejemplo, formato de etilo,

5 acetato de etilo, acetato de n-butilo, acetato de isopropilo), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos (por ejemplo, n-hexano, benceno, tolueno), amidas (por ejemplo, formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), cetonas (por ejemplo, acetona, metiletilcetona), nitrilos (por ejemplo, MeCN, propionitrilo), nitros (por ejemplo, nitrometano, nitroetano, nitrobenceno), dimetilsulfóxido, agua y un disolvente mixto seleccionado de dos o más de ellos. La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de aproximadamente -100 °C a 100 °C, preferiblemente, de aproximadamente -50 °C a 50 °C, más preferiblemente, de aproximadamente -40 °C a 30 °C. El tiempo de reacción puede variar según los reactivos, disolventes o temperatura de reacción por emplear, pero generalmente es de 0,5 a 24 horas.

10 2) Formación de la cadena lateral 7: Síntesis del compuesto (XVII).

Etapa 3

15 El compuesto (XV) se somete a reacción de condensación con el compuesto (XI) para dar el compuesto (XVI). Los disolventes de reacción incluyen, por ejemplo, agua, éteres (por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter ter-butilmetílico, éter diisopropílico), ésteres (por ejemplo, formato de etilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos (por ejemplo, n-hexano, benceno, tolueno), amidas (por ejemplo, formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), cetonas (por ejemplo, acetona, metiletilcetona), nitrilos (por ejemplo, MeCN, propionitrilo), dimetilsulfóxido, agua y uno de sus disolventes mixtos. La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de aproximadamente -100 °C a 100 °C, preferiblemente, de aproximadamente -80 °C a 20 80 °C, más preferiblemente, de aproximadamente -60 °C a 50 °C. El tiempo de reacción puede variar según los reactivos, disolventes o temperatura de reacción por emplear, pero generalmente es de 0,5 a 24 horas.

Etapa 4

El compuesto (XVII) se obtiene sometiendo el compuesto (XVI) a reacción de oxidación usando un agente de oxidación bien conocido por los expertos en la técnica (por ejemplo, ácido m-cloroperbenzoico, peróxido acético).

25 Los disolventes de reacción incluyen, por ejemplo, éteres (por ejemplo, anisol, dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter ter-butilmetílico, éter diisopropílico), ésteres (por ejemplo, formato de etilo, acetato de etilo, acetato de n-butilo, acetato de isopropilo), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos (por ejemplo, n-hexano, benceno, tolueno), amidas (por ejemplo, formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), cetonas (por ejemplo, acetona, metiletilcetona), nitrilos (por ejemplo, MeCN, propionitrilo), nitros (por ejemplo, nitrometano, nitroetano, nitrobenceno), dimetilsulfóxido, agua y un disolvente mixto seleccionado de dos o más de ellos. La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de aproximadamente -100 °C a 100 °C, preferiblemente, de aproximadamente -80 °C a 50 °C, más preferiblemente, de aproximadamente -60 °C a -30 °C. El tiempo de reacción puede variar según los reactivos, disolventes o temperatura de reacción por emplear, pero generalmente se lleva a cabo durante 0,5 a 24 horas. El 30 compuesto obtenido (XVII) se puede purificar por cromatografía en columna para obtener cada estereoisómero de 2-metilo.

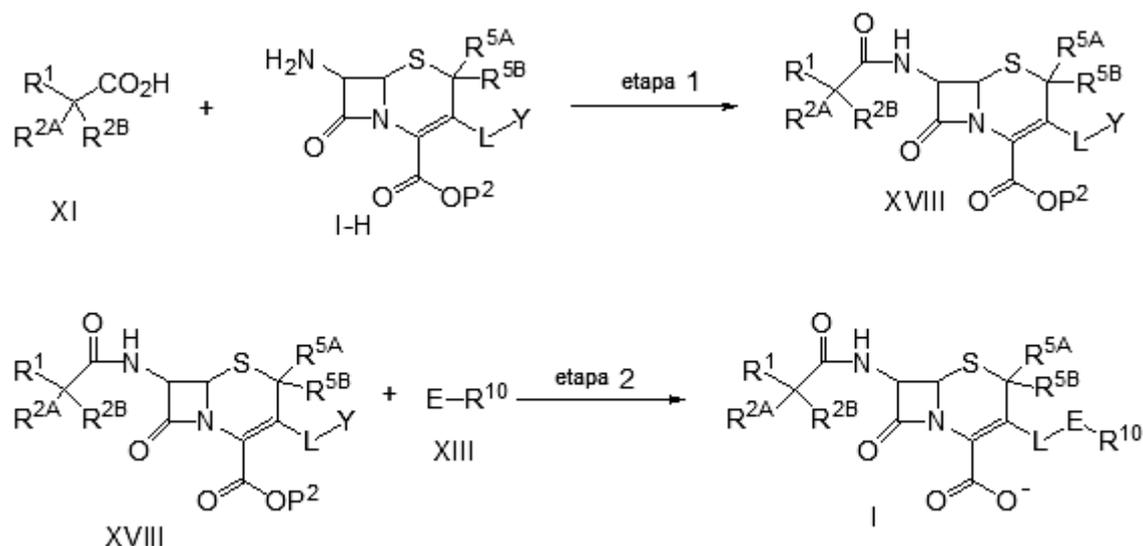
3) Formación de la cadena lateral 3: Síntesis del compuesto (I)

Etapa 5

40 El compuesto (I') se obtiene sometiendo el compuesto (XVII) a una reacción de sustitución con el compuesto (XIII) por medio de un método bien conocido por los expertos en la técnica, seguido de reducción con un agente de reducción bien conocido por los expertos en la técnica (por ejemplo, cloruro de fósforo, tribromuro de fósforo) y después someténdolo a una reacción de desprotección. Los disolventes de reacción incluyen, por ejemplo, éteres (por ejemplo, anisol, dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter ter-butilmetílico, éter diisopropílico), ésteres (por ejemplo, formato de etilo, acetato de etilo, acetato de n-butilo, acetato de isopropilo), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos (por ejemplo, n-hexano, benceno, tolueno), amidas (por ejemplo, formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), cetonas (por ejemplo, acetona, metiletilcetona), nitrilos (por ejemplo, MeCN, propionitrilo), nitros (por ejemplo, nitrometano, nitroetano, nitrobenceno), dimetilsulfóxido, agua y un disolvente mixto seleccionado de dos o más de ellos. La temperatura de reacción está generalmente en el intervalo de aproximadamente -100 °C a 100 °C, preferiblemente, de aproximadamente -80 °C a 50 °C, más preferiblemente, de aproximadamente -40 °C a 0 °C. El tiempo de reacción puede variar según los reactivos, disolventes o temperatura de reacción por emplear, pero 50 generalmente es de 0,5 a 24 horas.

[Fórmula química 118]

Esquema 3



5 en donde P^2 son grupos protectores; Y es un grupo saliente (por ejemplo, un halógeno (Cl, Br, I, F), metansulfoniloxi, p-toluensulfoxi); otros símbolos son como se definió anteriormente.

(1) Síntesis del compuesto (I)

Etapa 1

El compuesto (XVIII) se obtiene por reacción del compuesto (XI) y el compuesto (I-H) como el procedimiento similar descrito en la Etapa 9 del Esquema 1.

10 Etapa 2

El compuesto (I) se obtiene por reacción del compuesto (XVIII) y el compuesto (XIII) como el procedimiento similar descrito en la Etapa 10 del Esquema 1.

15 Los compuestos de la presente invención tienen un amplio espectro de actividad antimicrobiana y se pueden usar para la prevención o la terapia contra una variedad de enfermedades causadas por bacterias causantes en una variedad de mamíferos que incluyen seres humanos, por ejemplo, enfermedades infecciosas de las vías aéreas, enfermedades infecciosas del sistema urinario, enfermedades infecciosas del sistema respiratorio, sepsis, nefritis, colecistitis, enfermedades infecciosas de la cavidad oral, endocarditis, neumonía, mielitis de la membrana de la médula ósea, otitis media, enteritis, empiema, enfermedades infecciosas de heridas, infección oportunista, etc.

20 Los compuestos de la presente invención exhiben una alta actividad antimicrobiana en particular contra bacterias Gram negativas, preferiblemente, bacterias Gram negativas de enterobacterias (E. coli, Klebsiella, Serratia, Enterobacter, Citrobacter, Morganella, Providencia, Proteus, etc.), bacterias Gram negativas colonizadas en el sistema respiratorio (Haemophilus, Moraxella, etc.) y bacterias Gram negativas de no fermentación de glucosa (Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas distintas de P. aeruginosa, Stenotrophomonas, Burkholderia, Acinetobacter, etc.). Los compuestos son estables contra beta-lactamasa perteneciente a las clases A, B, C y D que es producida por estas bacterias Gram negativas y tienen una elevada actividad antimicrobiana contra una variedad de bacterias Gram negativas resistentes a fármacos de beta-lactama como bacterias productoras de ESBL, etc. Son extremadamente estables contra metalo-beta-lactamasa perteneciente a la clase B que incluye en particular el tipo IMP, tipo VIM, tipo L-1, etc. Así, son efectivos contra una variedad de bacterias Gram negativas resistentes a fármacos de beta-lactama incluyendo Cefem y Carbapenem. Más aún, los compuestos de la presente invención tienen actividad antimicrobiana contra bacterias Gram positivas incluyendo Staphylococcus aureus resistente a meticilina (MRSA), Streptococcus pneumoniae resistente a penicilina (PRSP), etc. Los compuestos más preferiblemente aún tienen características respecto de la cinética en el organismo, tales como alta concentración en sangre, larga duración de efectos y/o significativa migración tisular. Los compuestos más preferibles son seguros en términos de efectos secundarios, tales como fiebre y nefrotoxicidad. Los compuestos más preferibles tienen alta solubilidad en agua y, así, son preferibles como un fármaco inyectable, en particular.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral o parenteral. Los compuestos de la presente invención, cuando se administran por vía oral, se pueden usar en cualquier forma de dosificación de

5 formulaciones normales, por ejemplo, fármaco sólido como comprimido, polvo, gránulo, cápsula, etc.; fármaco en disolución; fármaco en suspensión oleaginosa; o fármaco líquido como jarabe o elixir. Los compuestos de la presente invención, cuando se administran por vía parenteral, se pueden usar como un agente de inyección suspendido acuoso u oleaginoso o gotas nasales. En su preparación, se puede usar opcionalmente un excipiente, aglutinante, lubricante, disolvente acuoso, disolvente oleaginoso, emulsionante, agente de suspensión, conservante, estabilizante, etc. convencional. Una formulación de la presente invención se produce combinando (por ejemplo, mezclando) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar ya sea por vía parenteral u oral como un agente de inyección, cápsulas, comprimidos y gránulos y, preferiblemente, se pueden administrar como un agente de inyección. La dosificación del presente compuesto puede ser generalmente, por 1 kg de peso corporal de un paciente o animal, de aproximadamente 0,1 a 100 mg/día, preferiblemente, de aproximadamente 0,5 a 50 mg/día, si se desea, dividida en 2–4 veces por día. Los vehículos si se usan en un agente de inyección son, por ejemplo, agua destilada, salmuera, etc. y una base, y similares se pueden usar para el ajuste del pH. Cuando se usan como
15 cápsulas, gránulos o comprimidos, los vehículos pueden ser excipientes conocidos (por ejemplo, almidón, lactosa, sacarosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio, etc.), aglutinantes (por ejemplo, almidón, goma acacia, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa cristalina, etc.), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, etc.), etc.

Método general

20 A menos que se observe otra cosa, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. A menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). A menos que se indique otra cosa, todas las reacciones se llevan a cabo bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente.

25 Todas las temperaturas se brindan en grados Celsius, todos los disolventes tienen la más alta pureza disponible y todas las reacciones se realizan en condiciones anhidras en una atmósfera de argón (Ar) o nitrógeno (N₂), de ser necesario.

30 Los espectros de ¹H RMN (en adelante, también "RMN") se registraron en un espectrómetro Bruker AVANCE-400. CDCl₃ es deuterocloroformo, d₆-DMSO es hexadeuterodimetilsulfóxido, D₂O es óxido de deuterio y CD₃OD es tetradeuteriometanol. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, 8 unidades). Las constantes de acoplamiento son en unidades de hertz (Hz). Los patrones de división describen multiplicidades obvias y se denominan s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), quint (quinteto), m (multiplete), br (amplio).

35 Los espectros de masa se realizaron en Waters Open Architecture System, sistema analítico UPLC SQD MS. El compuesto se analiza usando una columna en fase inversa, por ejemplo, Xbridge-C₁₈, Sunfire-C₁₈, Thermo Aquasil/Aquasil C₁₈, Acquity HPLC C₁₈, Acquity UPLC BEH C₁₈, Shim-pack XR-ODS, Thermo Hypersil Gold eluido usando un gradiente de acetonitrilo y agua con un bajo porcentaje de un modificador ácido como 0,02% de TFA o 0,1% de ácido fórmico.

La HPLC analítica se realizó usando un sistema Agilent (1100 series) con detección de longitudes de onda UV variables usando columna Luna C₁₈ y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene un modificador de 0,05% o 0,1% de TFA (se añadió a cada disolvente).

40 A menos que se indique otra cosa, la cromatografía flash se realizó en un a Teledyne Isco Combiflash RF usando columnas desechables Redi-Sep flash (fase estacionaria normal o inversa como se indicó) y un detector con longitud de onda UV a 254 nm. Se usó una resina adsorbente estirénica, DIAION™ HP20SS en la elaboración y la purificación de análogos de cefalosporina y se menciona simplemente como resina HP20SS en los siguientes ejemplos.

45 Ejemplos

De ahora en adelante, la presente invención se describe con mayores detalles con los Ejemplos, Ejemplos de referencia, Experimentos y Ejemplos de formulación. Sin embargo, la presente invención no se construye para ser limitada a ellos.

El significado de cada abreviatura es como se describe a continuación.

50 Ac: Acetilo

Alloc: Aliloxicarbonilo

BH o Bzh: Benzhidrilo

Boc: ter-Butoxicarbonilo

- Bn: Bencilo
 Bt: benzotriazol
 Cbz: carbobenzoxi
 DMF: N,N-dimetilformamida
- 5 EDC: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
 Et: Etilo
 HOBt: 1-hidroxibenzotriazol
 i-Pr: isopropilo
 mCPBA: ácido m-cloroperoxibenzoico
- 10 Me: metilo
 ODS: Octadecilsililo
 PMB: para-Metoxibencilo
 TBS : ter-butildimetilsililo
 t-Bu: ter-butilo
- 15 TFA: ácido trifluoroacético
 Tr: Tritilo
 WSCD: N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
 rt: temperatura ambiente
 TFA: ácido trifluoroacético
- 20 THF: tetrahidrofurano
 DCM: diclorometano
 MeOH: metanol
 EA o EtOAc: acetato de etilo
 Pd/C: paladio sobre carbono
- 25 NaBH(OAc)₃: triacetoxiborhidruro de sodio
 Pd₂(dba)₃: tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0)
 XPhos: dicitclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)-2-bifenilil]fosfano
 SEMCl: cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
 CDI: 1,1'-carbonildiimidazol
- 30 AlCl₃: cloruro de aluminio
 LAH: hidruro de litio y aluminio
 DIBAL-H: hidruro de diisobutilaluminio
 PyBOP: hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio
 HATU: hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V)
- 35 DIPEA o DIEA: diisopropiletilamina
 K₂CO₃: carbonato de potasio
 TMS: tetrametilsilano

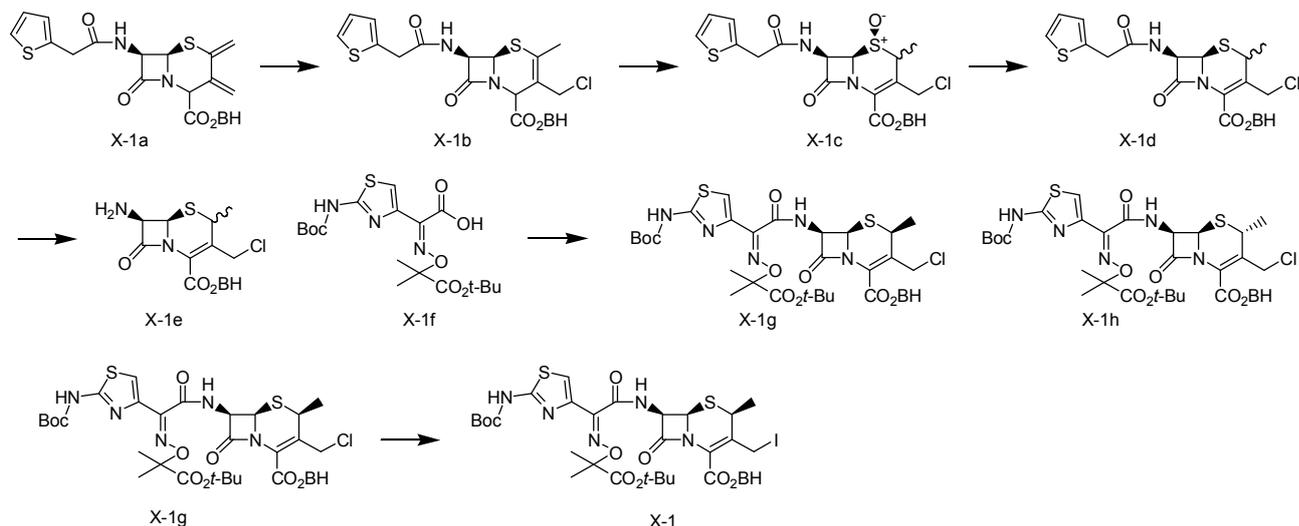
CDCl_3 : deuterocloroformo

CD_3OD : tetradeuterometanol

$\text{DMSO}-d_6$: hexadeuterodimetilsulfóxido

Ejemplo de referencia 1: Síntesis del compuesto X-1

5 [Fórmula química 119]



Etapa (1): Compuesto X-1a → Compuesto X-1b

El compuesto X-1a (26,47 g, 51,2 mmol) que se sintetizó de acuerdo con la síntesis en el documento US 4463172A1 se disolvió en dioxano (200 mL) y a ello se añadió después 4 mol/L de disolución de ácido clorhídrico en dioxano (25,6 ml, 102 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El sólido precipitado después se recolectó por filtración y se lavó con éter diisopropílico / diclorometano para obtener el compuesto X-1b (21,1 g, 75%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,37–7,26 (11H, m), 7,03–6,99 (2H, m), 6,87 (1H, s), 6,36 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 5,63–5,59 (1H, m), 5,23–5,20 (2H, m), 4,31 (1H, d, $J = 12,3$ Hz), 4,09 (1H, d, $J = 12,3$ Hz), 3,86 (2H, s), 1,99 (3H, s).

15 Etapa (2): Compuesto X-1b → Compuesto X-1c

El compuesto X-1b (5,53 g, 10 mmol) se disolvió en diclorometano (60 mL) y a ello se añadió después gota a gota una disolución de ácido *m*-cloroperoxisulfónico (3,45 g, 13 mmol) en diclorometano (40 mL) a -40 °C. La mezcla se agitó a -40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con una disolución acuosa de tiosulfato de sodio, después se separó y se lavó con disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El sulfato de magnesio se filtró y después el líquido se concentró a presión reducida. El sólido precipitado después se recolectó por filtración y se lavó con metanol para obtener el compuesto X-1c (3,79 g, 67%).

$\text{MS}(\text{M}+1) = 569$

Etapa (3): Compuesto X-1c → Compuesto X-1d

El compuesto X-1c (3,79 g, 6,6 mmol) se disolvió en dimetilformamida (35 mL) y a ello se añadió después tricloruro de fósforo (1,7 mL, 20 mmol) a -50 °C. La mezcla se agitó a -20 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo, después se separó y se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El sulfato de magnesio se filtró y después el líquido se concentró a presión reducida. El líquido que contiene el compuesto se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para eluir el compuesto deseado con hexano/acetato de etilo. La fracción que contiene el compuesto deseado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto X-1d (1,98 g, 54%).

$\text{MS}(\text{M}+1) = 553$

Etapa (4): Compuesto X-1d → Compuesto X-1e

El pentacloruro de fósforo (1,47 g, 7,1 mmol) se suspendió en diclorometano (20 mL) y a ello se añadieron después piridina (0,63 ml, 7,8 mmol) y el compuesto X-1d (1,95 g, 3,5 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. A ello se añadió después metanol (10 mL) a -40 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla

se diluyó con una disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y diclorometano, después se separó y se secó sobre sulfato de magnesio. El sulfato de magnesio se filtró y después se añadió acetato de etilo (20 ml) y se concentró a presión reducida para obtener la disolución de acetato de etilo del compuesto X-1e. Esta disolución se usó como estaba, sin ser purificada, en la siguiente reacción.

5 Etapa (5): Compuesto X-1e + Compuesto X-1f → Compuesto X-1g, Compuesto X-1h

El compuesto X-1f (1,82 g, 4,2 mmol) y trietilamina (0,68 mL, 4,9 mmol) se disolvieron en dimetilacetamida (20 mL) y a ello se añadió después cloruro de metansulfonilo (0,36 mL, 4,6 mmol) a -20 °C. La mezcla se agitó a -10 °C durante 20 minutos. Se añadieron piridina (0,57 mL, 7,1 mmol) y la mezcla de reacción a la disolución de acetato de etilo del compuesto X-1e (3,5 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo, después se separó y se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El sulfato de magnesio se filtró y después el líquido se concentró a presión reducida. El líquido que contiene el compuesto se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para eluir el compuesto deseado con hexano/acetato de etilo. La fracción que contiene el compuesto deseado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto X-1g (0,13 g, 4,4%), compuesto X-1h (1,17 g, 40%).

15 Compuesto X-1g

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,18–8,16 (2H, m), 7,42–7,30 (11H, m), 6,93 (1H, s), 6,03 (1H, dd, *J* = 9,0, 5,0 Hz), 5,23 (1H, d, *J* = 5,0 Hz), 4,83 (1H, d, *J* = 12,3 Hz), 4,21 (1H, d, *J* = 12,3 Hz), 4,01 (1H, q, *J* = 7,2 Hz), 1,64 (3H, s), 1,61 (3H, s), 1,57 (3H, d, *J* = 7,2 Hz), 1,53 (9H, s), 1,41 (9H, s).

Compuesto X-1h

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,22–8,19 (2H, m), 7,46–7,30 (11H, m), 7,01 (1H, s), 6,13 (1H, dd, *J* = 9,0, 5,1 Hz), 5,19 (1H, d, *J* = 5,1 Hz), 4,43 (1H, d, *J* = 11,5 Hz), 4,18 (1H, d, *J* = 11,5 Hz), 3,85 (1H, q, *J* = 7,3 Hz), 1,63 (3H, s), 1,60 (3H, s), 1,58 (3H, d, *J* = 7,3 Hz), 1,53 (9H, s), 1,39 (9H, s).

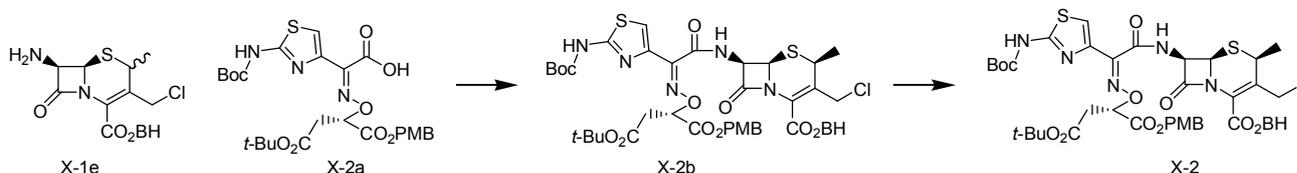
Etapa (6): Compuesto X-1g → Compuesto X-1

25 El compuesto X-1g (77,6 g, 92 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (770 mL) y a ello se añadió después yoduro de sodio (41,5 g, 277 mmol) a 15 °C. La disolución resultante se agitó a 15 °C durante 1 día. La mezcla de reacción se diluyó con una disolución acuosa de bisulfito de sodio y acetato de etilo, después se separó y se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El sulfato de magnesio se filtró y después el líquido se concentró a presión reducida para obtener el compuesto X-1 (85,2 g, 99%). El compuesto X-1g obtenido se usó como estaba, sin ser purificado, en la siguiente reacción.

30 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,24 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,42–7,29 (12H, m), 6,94 (1H, s), 5,94 (1H, dd, *J* = 8,8, 4,9 Hz), 5,27 (1H, d, *J* = 4,9 Hz), 4,97 (1H, d, *J* = 9,8 Hz), 4,07–4,00 (2H, m), 1,64 (3H, s), 1,61 (3H, s), 1,55–1,53 (12H, m), 1,41 (9H, s).

Ejemplo de referencia 2: Síntesis del compuesto X-2

[Fórmula química 120]



Etapa (1): Compuesto X-1e + Compuesto X-2a → Compuesto X-2b

El compuesto X-1e (8,3 g, 15 mmol) y el compuesto X-2a (10,4 g, 18 mmol) se usaron para sintetizar el compuesto objeto de la misma manera que en la etapa 4 y 5 del Ejemplo de referencia 1.

Cantidad obtenida: 10,4 g (70%)

40 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,27 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 8,09 (1H, s), 7,43–7,29 (11H, m), 7,23 (2H, d, *J* = 8,5 Hz), 6,94 (1H, s), 6,82 (2H, d, *J* = 8,5 Hz), 5,92 (1H, dd, *J* = 8,1, 4,9 Hz), 5,36 (1H, dd, *J* = 8,4, 4,6 Hz), 5,23 (1H, d, *J* = 4,9 Hz), 5,14 (1H, d, *J* = 11,9 Hz), 5,05 (1H, d, *J* = 11,9 Hz), 4,85 (1H, d, *J* = 12,3 Hz), 4,23 (1H, d, *J* = 12,3 Hz), 4,00 (1H, q, *J* = 7,4 Hz), 3,76 (3H, s), 2,92 (1H, dd, *J* = 16,4, 8,4 Hz), 2,83 (1H, dd, *J* = 16,4, 4,6 Hz), 1,57 (3H, d, *J* = 7,4 Hz), 1,54 (9H, s), 1,41 (9H, s).

45 Etapa (2): Compuesto X-2b → Compuesto X-2

El compuesto X-2b (10,4 g, 11 mmol) se usó para sintetizar el compuesto objeto de la misma manera que en la

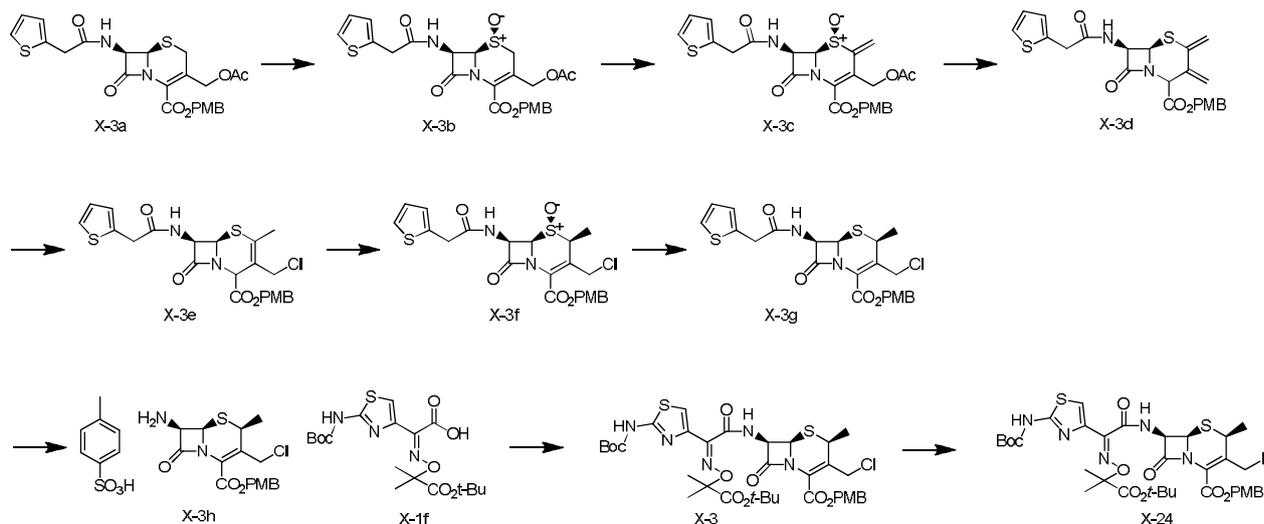
etapa 6 del Ejemplo de referencia 1.

Cantidad obtenida: 10,7 g (95%)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,30 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 8,11 (1H, s), 7,44–7,29 (11H, m), 7,23 (2H, d, *J* = 8,7 Hz), 6,95 (1H, s), 6,82 (2H, d, *J* = 8,7 Hz), 5,84 (1H, dd, *J* = 7,9, 4,8 Hz), 5,37 (1H, dd, *J* = 8,3, 4,8 Hz), 5,27 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 5,14 (1H, d, *J* = 11,8 Hz), 5,05 (1H, d, *J* = 11,8 Hz), 4,99 (1H, d, *J* = 9,8 Hz), 4,06–4,01 (2H, m), 3,76 (3H, s), 2,92 (1H, dd, *J* = 16,4, 8,3 Hz), 2,84 (1H, dd, *J* = 16,4, 4,8 Hz), 1,54–1,52 (12H, m), 1,41 (9H, s).

Ejemplo de referencia 3: Síntesis del compuesto X-3 y X-24

[Fórmula química 121]



10

Etapa (1): Compuesto X-3a → Compuesto X-3b → Compuesto X-3c

A una disolución preenfriada del compuesto X-3a (50 g, 97 mmol), que se sintetizó de acuerdo con la síntesis en Tetrahedron Letter, 37, 1971–1974 (1996), en diclorometano (450 mL) a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió ácido peracético (19,82 g, 102 mmol, 37% en peso). La mezcla se agitó de -10 a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$. A la mezcla resultante se añadió una disolución de bisulfito de sodio (12,1 g, 116 mmol) en agua (200 mL). Se añadió agua (150 mL) a la mezcla y después se separó una fase orgánica. La fase orgánica se lavó con agua (250 mL), disolución acuosa al 10% de cloruro de sodio (250 mL). Las fases acuosas se extrajeron sucesivamente con diclorometano (150 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. Al filtrado se añadió dimetilformamida (200 mL) y después la disolución se concentró. El residuo se colocó en un frasco de reacción con dimetilformamida (30 mL) y después a la disolución se añadió formaldehído (15,7 g, 194 mmol, 37% en peso) y clorhidrato de dimetilamina (7,89 g, 97 mmol). La mezcla se agitó a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas y después se enfrió en baño de hielo. A la mezcla se añadió agua (250 mL) gota a gota durante 8 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 3,5 h. El material precipitado se recolectó por filtración y se lavó con agua (250 mL) y etanol (250 mL). El sólido se secó bajo aire durante 3 días para obtener el compuesto X-3c (48,5 g, 92%).

¹H-RMN (DMSO-*D*₆) δ: 8,61 (1H, d, *J* = 8,3 Hz), 7,39–7,35 (3H, m), 6,98–6,93 (4H, m), 6,40 (1H, s), 6,21 (1H, s), 5,95 (1H, dd, *J* = 8,3, 5,1 Hz), 5,31–5,26 (2H, m), 5,21 (1H, d, *J* = 11,9 Hz), 5,07 (1H, d, *J* = 5,1 Hz), 4,74 (1H, d, *J* = 12,5 Hz), 3,91 (1H, d, *J* = 15,4 Hz), 3,83 (1H, d, *J* = 15,4 Hz), 3,75 (3H, s), 1,96 (3H, s).

Etapa (2): Compuesto X-3c → Compuesto X-3d → Compuesto X-3e

A una suspensión preenfriada del compuesto X-3c (25,0 g, 45,9 mmol) en 1,4-dioxano (175 mL) y diclorometano (50 mL) en baño de hielo se añadió zinc (15,01 g, 230 mmol) con diclorometano (15 mL). A la mezcla en baño de hielo se añadió ácido clorhídrico concentrado (19,1 mL, 230 mmol, 12 M) gota a gota durante 45 minutos y después se lavó con diclorometano (10 mL). La mezcla se agitó en baño de hielo durante 1 hora y después se filtró a través de Celite y se lavó con diclorometano (300 mL). El filtrado se lavó con agua (500 mL) y agua (125 mL) sucesivamente. Las fases acuosas se extrajeron sucesivamente con diclorometano (75 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió con 1,4-dioxano (75 mL) para retirar diclorometano y después se enfrió en baño de hielo. A la mezcla se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (23,0 mL, 4M) y después se agitó en baño de hielo durante 2 h. A la mezcla resultante se añadió éter isopropílico (122 mL) y se agitó en baño de hielo durante 1,5 h. El material precipitado se recolectó por filtración y se lavó con éter isopropílico. El sólido se secó al aire durante la noche para obtener el compuesto X-3e (15,3 g, 58%).

40

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 9,27 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,38–7,34 (3H, m), 6,97–6,92 (4H, m), 5,48 (1H, dd, $J = 7,8, 3,8$ Hz), 5,19 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 5,15–5,08 (3H, m), 4,64 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 4,31 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 3,77–3,74 (5H, m), 2,04 (3H, s).

Etapa (3): Compuesto X-3e \rightarrow Compuesto X-3f

- 5 A una suspensión preenfriada del compuesto X-3e (50,0 g, 94 mmol) en diclorometano (500 mL) en baño de hielo se añadió ácido peracético (18,4 g, 94 mmol, 39% en peso) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla se agitó en baño de hielo durante 3 horas. Se añadió una disolución acuosa de bisulfito de sodio (11,8 g, 113 mmol) en agua (250 mL). Después se añadió agua (250 mL). La fase orgánica se lavó con agua (500 mL) y disolución acuosa al 10% de cloruro de sodio (500 mL). Las fases acuosas se extrajeron sucesivamente con diclorometano (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron mientras se reemplazaba un disolvente por acetonitrilo añadiendo dos veces (250 mL, 100 mL). A la disolución residual (aprox. 250 mL) se añadió acetonitrilo (612 mL) y agua (150 mL). A la mezcla se añadió disolución acuosa al 10% de acetato de sodio (100 mL) y después el pH mostró 6,29. La mezcla se agitó a temperatura ambiente con control del pH durante 1,5 horas. Se añadieron 2 mol/L de ácido clorhídrico (24,5 mL) para neutralizar. El material insoluble se recolectó por filtración y se lavó con agua (200 mL) y acetonitrilo (150 mL). El sólido se secó al aire durante 3 días para obtener el compuesto X-3f (32,6 g, 66%).

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 8,53 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,38–7,36 (3H, m), 6,97–6,93 (4H, m), 5,88 (1H, dd, $J = 8,3, 4,9$ Hz), 5,30 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 5,21 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 5,10 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 4,81 (1H, d, $J = 12,3$ Hz), 4,42 (1H, d, $J = 12,3$ Hz), 3,90–3,79 (3H, m), 3,76 (3H, s), 1,61 (3H, d, $J = 7,5$ Hz).

Etapa (4): Compuesto X-3f \rightarrow Compuesto X-3g

- 20 A una suspensión preenfriada del compuesto X-3f (30,0 g, 57,4 mmol) en dimetilformamida (240 mL) con agitación a -40 °C se añadió tricloruro de fósforo (23,6 g, 172 mmol) durante 10 minutos. La mezcla se agitó a -35 °C durante 1 hora. A la mezcla resultante se añadió diclorometano (300 mL) y agua (300 mL). La fase orgánica se separó y después se lavó con agua (300 mL) y disolución acuosa al 10% de cloruro de sodio (300 mL). Las fases acuosas se extrajeron sucesivamente con diclorometano (90 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a aprox. 150 mL. A la disolución residual se añadió 2-propanol (180 mL) y después la suspensión se concentró a aprox. 150 mL otra vez. Al residuo se añadió 2-propanol (14 mL) y éter diisopropílico (120 mL). La mezcla se agitó durante 3 horas. El material insoluble se recolectó por filtración y se secó al aire durante 3 días para obtener el compuesto X-3g (20,8 g, 71%).

- 30 ^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 9,21 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,38–7,34 (3H, m), 6,96–6,91 (4H, m), 5,73 (1H, dd, $J = 8,4, 5,0$ Hz), 5,33 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 5,27 (1H, d, $J = 11,9$ Hz), 5,17 (1H, d, $J = 11,9$ Hz), 4,66 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 4,49 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 4,08 (1H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,75 (5H, s), 1,53 (3H, d, $J = 7,2$ Hz).

Etapa (5): Compuesto X-3g \rightarrow Compuesto X-3h

- 35 A una suspensión preenfriada de pentacloruro de fósforo (8,21 g, 39,4 mmol) en diclorometano (90 mL) con agitación a -5 °C se añadió piridina (3,43 g, 43,4 mmol) y el compuesto X-3g (10,0 g, 19,7 mmol). La mezcla se agitó a 10 a 15 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se vertió en metanol preenfriado (25 mL) en baño de hielo y después se añadió agua (50 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (100 mL). Las fases acuosas se extrajeron sucesivamente con diclorometano (40 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron. Al filtrado se añadió ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (3,75 g, 19,7 mmol) y acetato de etilo (60 mL). La mezcla se concentró para retirar el diclorometano. A la disolución residual se añadió acetato de etilo (50 mL). La mezcla se agitó a 35 °C y después se agitó en baño de hielo durante 2,5 horas. El material insoluble se recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo. El sólido se secó por medio de circulación de aire para obtener el compuesto X-3h (7,30 g, 63%).

- 45 ^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 9,02 (3H, br s), 7,48 (2H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,36 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,12 (2H, d, $J = 7,7$ Hz), 6,94 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 5,45 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 5,29–5,17 (3H, m), 4,68 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 4,51 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 4,21 (1H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,75 (3H, s), 2,29 (3H, s), 1,57 (3H, d, $J = 7,2$ Hz).

Etapa (6): Compuesto X-3h + Compuesto X-1f \rightarrow Compuesto X-3

- 50 A una suspensión preenfriada del compuesto X-1f (9,29 g, 21,6 mmol) y el compuesto X-3h (12,0 g, 21,6 mmol) en acetato de etilo (120 mL) a -40 °C se añadió diclorofosfato de fenilo (6,84 g, 4,82 mmol) y *N*-metilmorfolina (7,65 g, 76 mmol). La mezcla se agitó a -40 °C durante 1,5 horas. Se añadió 0,5 mol/L de ácido clorhídrico (130 mL) para neutralizar. La fase orgánica se separó y se lavó con agua (120 mL), disolución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio (120 mL) y disolución acuosa al 10% de cloruro de sodio (120 mL). Las fases acuosas se extrajeron sucesivamente con acetato de etilo (60 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar un material crudo (19,7 g). 6,58 g del residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluido con *n*-hexano y acetato de etilo para obtener el compuesto X-3 (5,77 g).

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 11,84 (1H, s), 9,58 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,36 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,26 (1H, s), 6,94 (2H, d, $J =$

8,2 Hz), 5,87 (1H, dd, $J = 8,1, 5,0$ Hz), 5,40 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 5,26 (1H, d, $J = 11,8$ Hz), 5,18 (1H, d, $J = 11,8$ Hz), 4,67 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 4,48 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 4,06 (1H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,76 (3H, s), 1,52 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,46–1,44 (15H, m), 1,39 (9H, s).

Etapa (7): Compuesto X-3 → Compuesto X-24

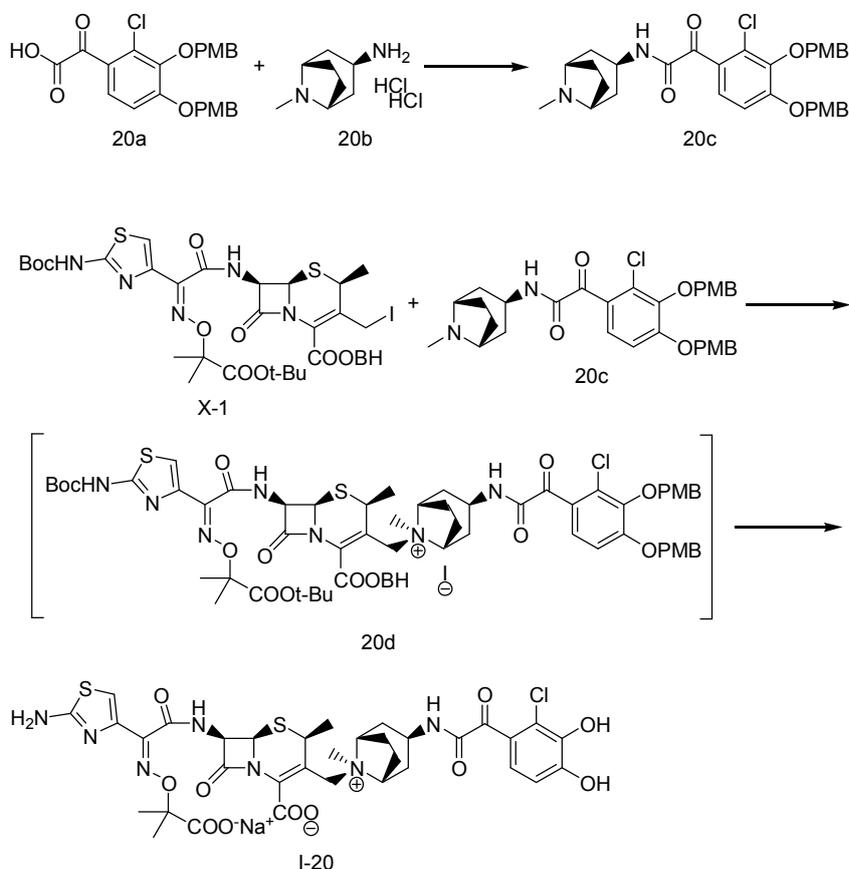
- 5 El compuesto X-3 (25,6 g, 30,0 mmol) se usó para sintetizar el compuesto X-24 de la misma manera que en la etapa (6) del Ejemplo de referencia 1.

Cantidad obtenida: 28,08 g, (106%)

- 10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,14 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,35–7,33 (3H, m), 6,91 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 5,91 (1H, dd, $J = 8,9, 4,9$ Hz), 5,27 (1H, d, $J = 11,9$ Hz), 5,21–5,18 (2H, m), 5,05 (1H, d, $J = 10,4$ Hz), 4,09–4,07 (2H, m), 3,82 (3H, s), 1,62 (3H, s), 1,60 (3H, s), 1,55 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,53 (9H, s), 1,41 (9H, s).

Ejemplo 20: Síntesis del compuesto I-20

[Fórmula química 165]



Etapa (1): Compuesto 20a + Compuesto 20b → Compuesto 20c

- 15 Una disolución del compuesto 20a (1,00 g, 2,19 mmol) en 1 diclorometano (10 mL) se enfrió con hielo y a ello se añadió DIEA (573 μL , 3,28 mmol) y clorofosfato de difenilo (681 μL , 3,28 mmol). El líquido se agitó a 0 °C durante 30 minutos.

- 20 Una disolución del compuesto 20b (513 g, 2,41 mmol) en 1 diclorometano (10 mL) se enfrió con hielo y a ello se añadió trietilamina (698 μL , 5,03 mmol) y disolución de fosfato. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió hidróxido de sodio acuoso a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo dos veces. La fase orgánica combinada se lavó con agua, después salmuera saturada y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. La sustancia inorgánica se eliminó por filtración y después se concentró y posteriormente se secó a presión reducida para obtener el compuesto 20c en forma de un aceite en polvo amarillo.

Cantidad obtenida: 1,00 g (79%)

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,75 (3H, d, $J = 14,56$ Hz), 1,86 (2H, dd, $J = 15,31, 6,65$ Hz), 2,18–2,21 (2H, m), 2,28–2,30 (2H,

m), 2,33 (3H, s), 3,23 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,96 (2H, s), 5,11 (2H, s), 6,83 (2H, d, $J = 8,53$ Hz), 6,91–6,96 (3H, m), 7,33–7,36 (4H, m), 7,65 (1H, d, $J = 8,78$ Hz).

Etapa (2): Compuesto X-1 + Compuesto 20c → Compuesto 20d → Compuesto I-20

- 5 Una disolución del compuesto 20c (579 mg, 1,0 mmol) en dimetilformamida (2,0 mL) se enfrió con hielo. El recipiente de reacción se degasificó después a presión reducida y a ello se añadió el compuesto X-1 (932 mg, 1,0 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 7 horas, la mezcla de reacción se añadió lentamente a cloruro de sodio acuoso al 5% y hidrógeno-sulfito de sodio enfriado con hielo. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y se suspendió en agua. La suspensión se liofilizó para obtener el compuesto 20d en forma de un sólido marrón. El compuesto 20d obtenido se usó como estaba, sin ser purificado, en la siguiente reacción.
- 10 La cantidad total del compuesto 20d obtenido se disolvió en diclorometano (12 mL) y la disolución se enfrió hasta –40 °C. A ello se añadieron después anisol (1,09 mL, 10 mmol) y una disolución de 2 mol/L de cloruro de aluminio (5,0 mL, 10 mmol) en nitrometano a su vez. El líquido se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Al líquido de reacción, se añadieron éter diisopropílico y una pequeña cantidad de agua y el resultante se agitó para generar un precipitado. El sobrenadante se eliminó por decantación. A la sustancia insoluble adherida al recipiente se añadieron una disolución acuosa diluida de ácido clorhídrico y acetonitrilo. Lo resultante se agitó para disolver la sustancia por completo. A ello se añadió después éter diisopropílico y la fase acuosa se separó para recolectar. La fase orgánica se sometió otra vez a extracción con agua y después todas las fases acuosas resultantes se combinaron entre sí. A ello se añadió resina HP20–SS. El acetonitrilo se destiló después a presión reducida. El líquido mixto resultante se purificó por cromatografía ODS en columna. La fracción que contiene el compuesto deseado se concentró a presión reducida y después se liofilizó para obtener el compuesto I-20 en forma de un polvo amarillo.
- 15
- 20

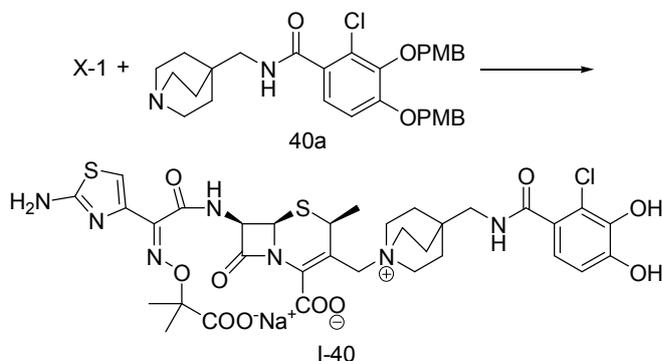
Cantidad obtenida: 385 mg (43%)

$^1\text{H-RMN}$ (D_2O) δ : 1,51 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,58 (3H, d, $J = 7,15$ Hz), 2,17 (2H, d, $J = 16,81$ Hz), 2,37–2,61 (5H, m), 2,71–2,85 (2H, m), 3,10 (3H, s), 3,95 (1H, s), 4,04–4,11 (3H, m), 4,24 (1H, t, $J = 7,53$ Hz), 5,46 (1H, d, $J = 4,89$ Hz), 5,83 (1H, d, $J = 4,89$ Hz), 6,90 (1H, d, $J = 8,66$ Hz), 7,02 (1H, s), 7,37 (1H, d, $J = 8,66$ Hz).

25 MS ($m+1$) = 820,28

Ejemplo 40: Síntesis del compuesto I-40

[Fórmula química 185]



Etapa (1): Compuesto X-1 + Compuesto 40a → Compuesto I-40

- 30 A partir del compuesto X-1 (932 mg, 1,0 mmol) y el compuesto 40a (543 mg, 1,0 mmol), se obtuvo el compuesto I-40 en forma de un polvo blanco usando el mismo método que el Ejemplo 20.

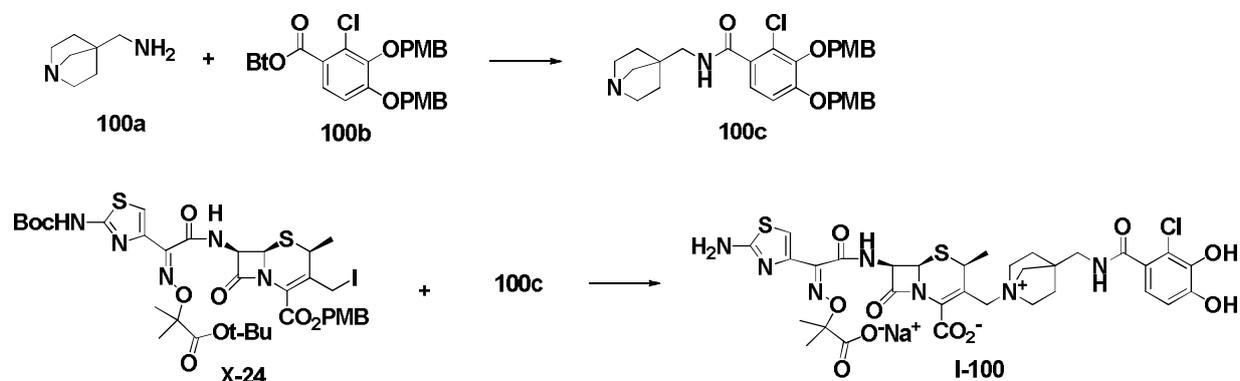
Rendimiento: 523 mg, (64%)

- $^1\text{H-RMN}$ (D_2O) δ : 1,51 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,56 (3H, d, $J = 7,15$ Hz), 1,96 (6H, t, $J = 7,59$ Hz), 3,35 (2H, s), 3,45–3,57 (6H, m), 4,05–4,09 (2H, m), 4,64 (1H, d, $J = 14,31$ Hz), 5,45 (1H, d, $J = 4,89$ Hz), 5,85 (1H, d, $J = 4,89$ Hz), 6,90 (1H, d, $J = 8,41$ Hz), 6,95 (1H, d, $J = 8,41$ Hz), 7,00 (1H, s).
- 35

MS ($m+1$) = 792,01

Ejemplo 100: Síntesis del compuesto I-100

[Fórmula química 244]



Etapa (1): Compuesto 100a + Compuesto 100b → Compuesto 100c

- 5 A una disolución de 100b (28,9 g, 53 mmol) en THF (250 ml) se añadió 100a (6,69 g, 53 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una disolución acuosa de hidróxido de sodio, agua y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El sulfato de magnesio se filtró y después el líquido se concentró a presión reducida. El sólido precipitado se recolectó después por filtración y se lavó con éter diisopropílico para obtener el compuesto 100c (24,1 g, 85%).

Compuesto 100c

- 15 ¹H-RMN (DMSO-D6) δ: 8,40 (1H, t, J = 6,0 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,5 Hz), 5,16 (2H, s), 4,89 (2H, s), 3,78 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,53 (2H, d, J = 6,0 Hz), 2,85–2,78 (2H, m), 2,57–2,54 (2H, m), 2,25 (2H, s), 1,62–1,57 (2H, m), 1,24–1,18 (2H, m).

Etapa (2): Compuesto X-24 + Compuesto 100c → Compuesto I-100

El compuesto X-24 (886 mg, 1 mmol) y el compuesto 100c (537 mg, 1 mmol) se usaron para sintetizar el compuesto objeto de la misma manera que el Ejemplo 86.

Cantidad obtenida: 500 mg (63%)

- 20 ¹H-RMN (D2O) δ: 7,01 (1H, s), 6,95 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,82 (1H, d, J = 4,8 Hz), 5,45 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,92 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,28 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,07–4,02 (1H, m), 3,71–3,56 (6H, m), 3,44–3,42 (1H, br m), 3,35–3,33 (1H, br m), 2,24 (2H, br s), 2,01 (2H, br s), 1,57 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,52 (3H, s), 1,50 (3H, s).

[M+H] = 778,19

El compuesto (I) de la invención se evaluó para determinar su actividad antimicrobiana in vitro.

- 25 (Método)

Se realizó la medición de una concentración inhibidora mínima (MIC: µg/mL) de acuerdo con el método CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) y la cantidad de bacterias para inoculación era de 5 x 10⁵ cfu/mL y se usó el caldo Iso-Sensitest ajustado a cationes con Apo-transferrina humana como un medio de ensayo y el experimento se realizó usando método de microdilución de caldo. Las bacterias usadas se enumeran a continuación.

- 30

[Tabla 8]

| N.º | Especie | Nombre de la cepa | Enzima producida | Tipo de cepa |
|-----|---------------|-------------------|-------------------|---|
| 1 | E. Coli | JMI1890 | PER-1, TEM-1 | cepa productora de ESBL |
| 2 | A. baumannii | JMI7 | PER-1, OXA-23, 51 | cepa productora de ESBL y carbapenemasa de tipo OXA |
| 3 | A. baumannii | JMI2346 | OXA-51, TEM | cepa productora de ESBL y carbapenemasa de tipo OXA |
| 4 | K. pneumoniae | SR01358 | KPC-2 | cepa productora de ESBL y carbapenemasa de tipo KPC |

(Resultados)

5 Los resultados de ensayo se muestran en las siguientes tablas. Los valores de la actividad inhibidora se expresan en microgramo/mL ($\mu\text{g/ml}$).

[Tabla 9]

| Compuesto | E. Coli JMI:1890 | A. baumannii JMI:7 | A. baumannii JMI:2346 | K. pneumoniae SR01358 |
|-----------|---------------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------|
| I-40 | 0,5 | 1 | 4 | 0,063 |

[Tabla 11]

| Compuesto | E. Coli JMI:1890 | A. baumannii JMI:7 | A. baumannii JMI:2346 | K. pneumoniae SR01358 |
|-----------|---------------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------|
| I-100 | 0,125 | 0,5 | 1 | 0,063 |

10 Como se mostró anteriormente, los compuestos (I) de la invención tienen un amplio espectro antimicrobiano, en particular, potente espectro antimicrobiano contra bacterias Gram negativas y/o efectividad contra bacterias resistentes a multifármacos y también para exhibir una alta estabilidad contra bacterias Gram negativas que producen beta-lactamasa.

Ejemplo de formulación 1

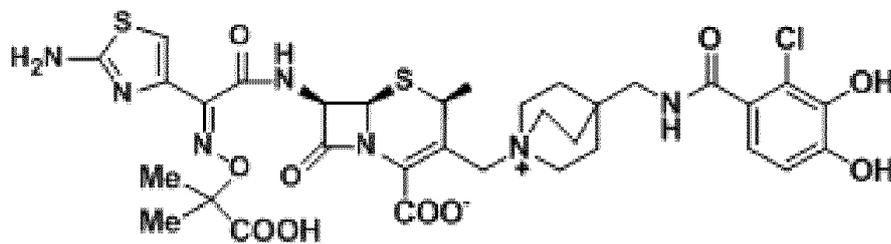
15 Se formula un polvo de un compuesto de la presente invención para preparar un agente de inyección.

Aplicabilidad industrial

20 Los compuestos de la presente invención tienen un amplio espectro antimicrobiano contra bacterias Gram negativas y bacterias Gram positivas y son efectivos como un fármaco antimicrobiano con alta estabilidad contra bacterias Gram negativas que producen beta-lactamasa. Además, los presentes compuestos tienen una buena disposición y alta solubilidad en agua y, así son particularmente efectivos como un agente de inyección.

REIVINDICACIONES

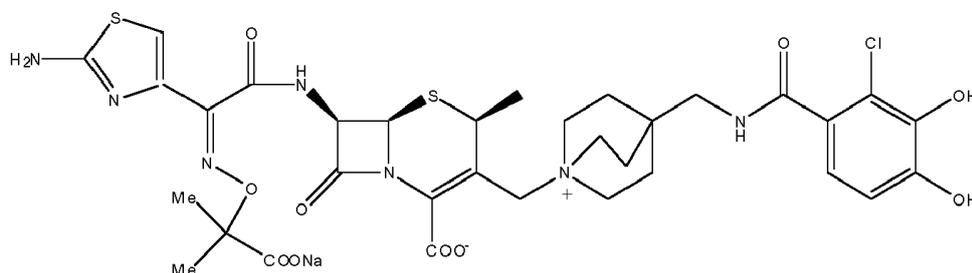
1. Un compuesto que es:



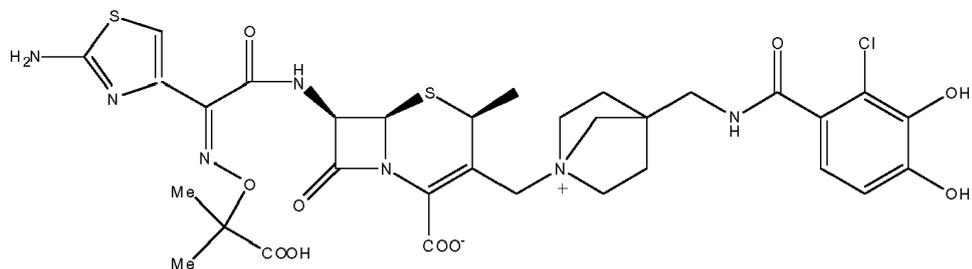
;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:



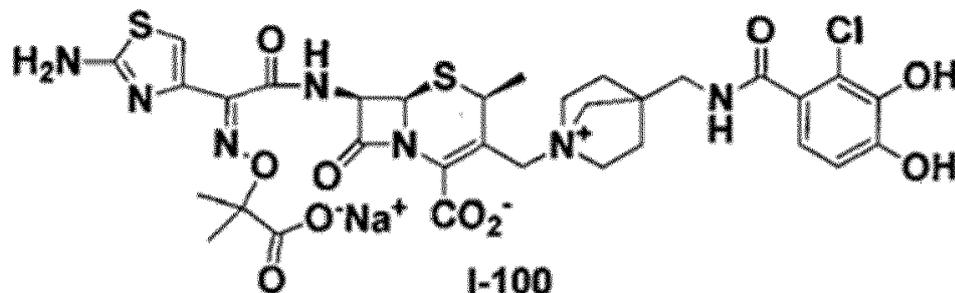
3. Un compuesto que es:



;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, que es:



5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en el que la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona de sales formadas con litio, sodio, potasio, calcio, bario, magnesio, zinc, hierro, amoníaco, trimetilamina, trietilamina, dicitohexilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, meglumina, dietanolamina, etilendiamina, piridina, picolina, quinolina, aminoácido, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido glutárico, ácido málico, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido ascórbico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido etanosulfónico.

20 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona de

sales formadas con litio, sodio, potasio, aminoácido, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico o ácido yodhídrico.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y al menos uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 8. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición farmacéutica según la reivindicación 7, para uso en terapia antimicrobiana.

10 9. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición farmacéutica según la reivindicación 7, para uso en terapia contra la infección por bacterias Gram negativas.

10. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para uso en terapia contra la infección por bacterias Gram negativas que producen beta-lactamasa.

15 11. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición farmacéutica según la reivindicación 7, para uso en terapia contra infección por:

- bacterias Gram negativas seleccionadas de bacterias Gram negativas de enterobacterias, por ejemplo, E. coli, Klebsiella, Serratia, Enterobacter, Citrobacter, Morganella, Providencia o Proteus;

- bacterias Gram negativas colonizadas en el sistema respiratorio seleccionadas de Haemophilus o Moraxella;

20 - bacterias Gram negativas de no fermentación de glucosa seleccionadas de Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas distintas de P. aeruginosa, Stenotrophomonas, Burkholderia o Acinetobacter;

- bacterias Gram negativas resistentes a múltiples fármacos seleccionadas de Metalo-beta-lactamasa del tipo Clase B que producen bacterias Gram negativas; y

- bacterias productoras de beta lactamasas de amplio espectro (BLEE).

25 12. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para uso en terapia contra la infección por bacterias Gram positivas seleccionadas de Staphylococcus aureus resistente a la meticilina (MRSA) o Streptococcus pneumoniae (PRSP) resistente a penicilina.

30 13. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición farmacéutica según la reivindicación 7, para uso en el tratamiento de una infección bacteriana que es una infección de las vías respiratorias, infección del sistema urinario, infección del sistema respiratorio, infección por sepsis, nefritis, colecistitis, infección de la cavidad oral, endocarditis, neumonía, mielitis de la membrana de la médula ósea, otitis media, enteritis, empiema, infección de la herida o una infección oportunista.