SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-053320- -00000-0000
Fecha: 2011-05-02 13:52:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 483

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DE

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO: **CEFAROSPORINAS QUE TIENEN UN GRUPO CATECOL**

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: **C07D 505/24, A61K 31/5365, A61K 31/546, A61K 31/55, A61P 31/04, C07D 501/46, C07D 519/06**

71. SOLICITANTES: **SHIONOGI & CO. LTD.**

DOMICILIO: **1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, JAPON**

74. APODERADO: **Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.**

22. BOGOTA, D.C., _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-053320- -00000-0000

Fecha: 2011-05-02 13:52:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 483

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISION A TRAMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION [ ] **MODELO DE UTILIDAD** [ ] **Art. 33 Decisión 486/00**

- [ ] Indicación que se solicita una patente
- [ ] Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- [ ] Descripción de la invención
- [ ] Dibujos de ser estos pertinentes
- [ ] Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa [ ] Incompleta [ ]

PATENTE DE INVENCION PCT [X] **MODELO DE UTILIDAD PCT** [ ] **Art. 33 Decisión 486/00 Circular Única**

- [X] Indicación que se solicita una PCT
- [X] Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- [X] Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- [ ] Dibujos de ser estos pertinentes
- [X] Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa [X] Incompleta [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ] **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- [ ] Indicación que se solicita diseño industrial
- [ ] Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- [ ] Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- [ ] Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa [ ] Incompleta [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ] **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- [ ] Indicación que se solicita un esquema de trazado
- [ ] Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- [ ] Representación gráfica de un esquema de trazado
- [ ] Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa [ ] Incompleta [ ]

000001

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-053320- -00000-0000
Fecha: 2011-05-02 13:52:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 483

icación

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTES
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

(1)

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I [ ] Capítulo II

(2) SOLICITANTE (71)	Nombre: **SHIONOGI & CO., LTD.** Dirección: **1-8, Doshomachi 3-chome Chuo-ku, Osaka-shi Osaka 541-0045 JAPON** Domicilio: **Osaka - JAPON** Lugar de Constitución: **JAPON** Teléfono: Fax: E-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. [ ] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Cual Número
(3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **MARGARITA CASTELLANOS A.** Dirección: **CALLE 94A No. 7A-09** Teléfono: **7560770** Fax: **7550158** E-mail: info@castellanosyco.com	IDENTIFICACIÓN C.C. [X] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Cual Número **39'779.654** TPA **70.819**
(4) INVENTOR (ES) (72)	**VER ANEXO # 1**	

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. **PCT/JP2009/068400** Fecha **27/10/2009**

Publicación Internacional No. **WO 2010/050468 A1** Fecha **06/05/2010**

(6) **Título (54)** **CEFAROSPORINAS QUE TIENEN UN GRUPO CATECOL**

(7) **Clasificación Internacional (51)** **C07D 505/24, A61K 31/5365, A61K 31/546, A61K 31/55, A61P 31/04, C07D 501/46, C07D 519/06**

(8) **Prioridad**

SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
JP	31/10/2008	2008-280828

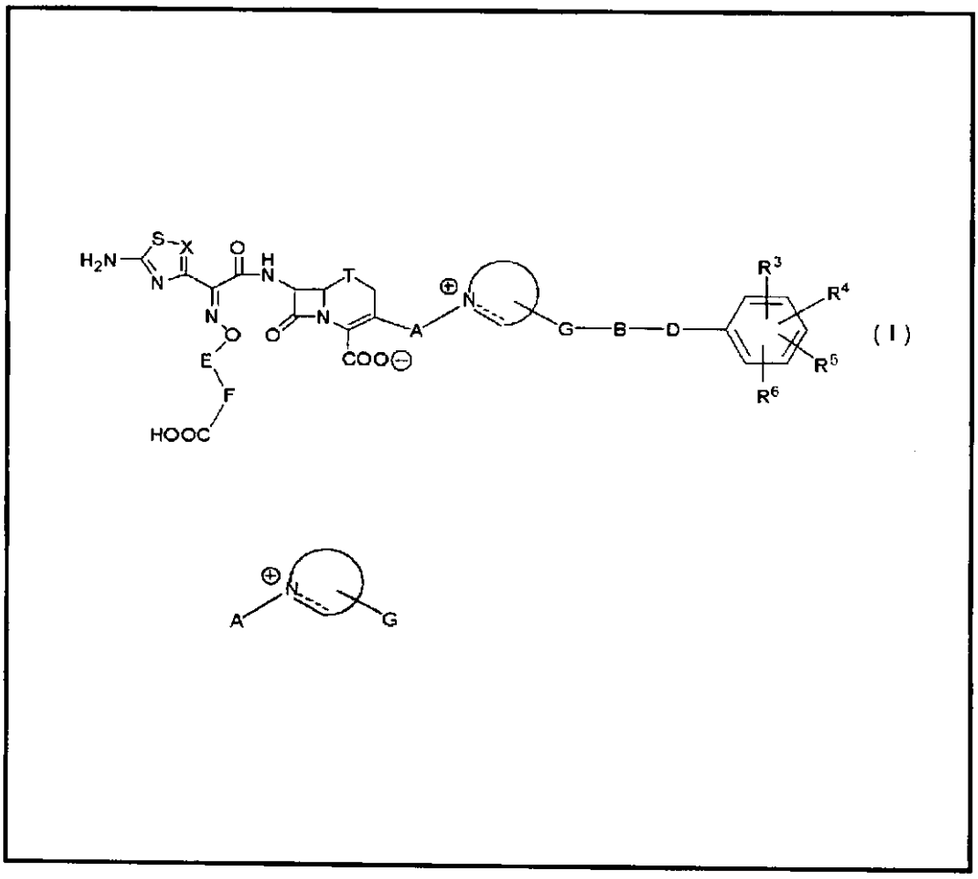
(9) **Comprobantes de pago Nos.** **11-0023005 y 11-0023009** **Fecha** **Marzo 14 de 2011**

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

(10) Anexos

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [X] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [X] Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [X] Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [X] Arte final 12x12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [X] Otros: **Tarjeta Propietario, Extracto para la publicación**

(11) FIGURA CARACTERISTICA:



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

FIRMA:

C.C. No. 39'779.654 Usaquén - TPA 70.819.C.S.J.

2 - MAYO 2011

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página. - MCA/gcb - P2170

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

ANEXO # 1
INVENTORES

1. **YASUHIRO NISHITANI**
c/o Shionogi & Co., Ltd.
12-4, Sagisu 5-chome
Fukushima-ku, Osaka-shi
Osaka 553-0002
JAPON

2. **KENJI YAMAWAKI**
c/o Shionogi & Co., Ltd.
12-4, Sagisu 5-chome
Fukushima-ku, Osaka-shi
Osaka 553-0002
JAPON

3. **YUSUKE TAKEOKA**
c/o Shionogi & Co., Ltd. Shionogi Innovation Center for Drug Discovery, North 21, West 11
Kita-ku, Sapporo-shi
Hokkaido 001-0021
JAPON

4. **HIDEKI SUGIMOTO**
c/o Shionogi & Co., Ltd.
12-4, Sagisu 5-chome
Fukushima-ku, Osaka-shi
Osaka 553-0002
JAPON

5. **SHINYA HISAKAWA**
c/o Shionogi & Co., Ltd.
12-4, Sagisu 5-chome
Fukushima-ku, Osaka-shi
Osaka 553-0002
JAPON

6. **TOSHIAKI AOKI**
c/o Shionogi & Co., Ltd.
12-4, Sagisu 5-chome
Fukushima-ku, Osaka-shi
Osaka 553-0002
JAPON

C0004839-PC

PODER

El (los) suscrito (s) en representación de
Shionogi & Co., Ltd.

domiciliado (s) en 1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045 JAPON

nombra(n) por el presente a **XIMENA CASTELLANOS A.** y/o **MARGARITA CASTELLANOS A.** abogadas con oficinas en la Carrera 9 No. 93-09, Bogotá - Colombia para

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso-administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes [illegible]os y gestiones:

a) Obtención de patentes de invención , modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fábrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen; depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Para la obtención de Registros Sanitarios; c) Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos que promovamos o se nos promuevan, pudiendo en todos los actos y gestiones arriba determinados sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Dado y firmado hoy 18 de Octubre del 2002

en Osaka, JAPON

Por Shionogi & Co., Ltd.
Motozo SHIONO - Presidente

[illegible]tary should execute on other side)
(Consular legalization necessary)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned Shionogi & Co., Ltd.

of
1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045 JAPAN

hereby grant(s) Power of Attorney to **XIMENA CASTELLANOS A.** and/or **MARGARITA CASTELLANOS A.** attorneys residing at Carrera 9 No. 93-09 Bogotá - COLOMBIA to

and to obtain the protection of my (our) industrial property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities or persons, specially those, administrative contentious and judicial, in all matters concerning the following :

a) Obtention of patents, models and designs; registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of commercial names and ensigns; its renewal , extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rigths; b) For de obtention of Sanitary Registrations; c) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rigths; actions and suits instituted by us or against us; and that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of Court .

Given and signed this 18th day of October, 2002

in Osaka, JAPAN

By Motozo SHIONO, President
Shionogi & Co., Ltd.

(Notary should execute on other side)
(Consular legalization necessary)

OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU
"NOTARY"
1-2, HIRANO-MACHI, 2-CHOME,
CHUO-KU, OSAKA JAPAN

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
ABOGADOS COLOMBIA
Carrera 9 No. 93-09 - P.O. Box 6349 - Bogotá, Colombia.
Tels.: (571) 610 7420 /60 / 80 - Fax. (571) 610 0706 - e-mail acastell@impsat.net.co

Como Notario Veintiocho del Círculo de Bogotá, hago constar que esta copia corresponde con el original que se ha presentado para su autenticación
Bogotá, D.C., Colombia
28 ABR. 2011
WILLIAM E. JIMÉNEZ LEAÑO
NOTARIO 28 ENCARGADO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0023005

Bogotá D.C., Marzo 14 de 2011 - 15:02:03

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	20234535	14/03/2011	18.315.950.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	571.000.00	571.000.00
				$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-053320- -00000-0000

Fecha: 2011-05-02 13:52:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 483

000005

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0023009

Bogotá D.C., Marzo 14 de 2011 - 15:02:03

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	20234535	14/03/2011	18.315.950.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	324.000.00	324.000.00
				$324.000.00

SON: **TRESCIENTOS VEINTICUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: ***

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-053320- -00000-0000
Fecha: 2011-05-02 13:52:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 483

000007

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Isao ABE

3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of — Isao ABE, Notary Public

Certified

5. at **Osaka**

6. OCT. 21. 2002

7. by **the Ministry of Foreign Affairs**

8. No. 03188

9. Seal/stamp:

10. Signature:

T. Sato

Takeshi SATO

For the Minister for Foreign Affairs

Como Notario Veintiuno del Circuito de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que me fue presentado para su autenticación

Bogotá, D.C. Colombia

28 ABR. 2011

WILLIAM E. JIMÉNEZ LEARO
NOTARIO 26 ENCARGADO

功人

公証人

000003

登簿番号平成１４年第 820 号

MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS 外務省

嘱　託　人　塩野義製薬株式会社
代表取締役　塩　野　元　三　は、代理人
平田麻子を通じ当公証人の面前で、別紙編綴
の証書にある上記嘱託人の署名は同嘱託人が
したものであることを自認する旨陳述した。－
上記の会社は日本国大阪府大阪市中央区道修町３丁目１番８号に所在し日本の法律に基
づいて設立された会社であり塩野元三は同会社の代表取締役である。――――――
よってこれを認証する。――――――
公証人阿部功役場において。――――――
平成１４年１０月１８日 ――――――
大阪市中央区平野町２丁目１番２号（沢の鶴ビル内）
大阪法務局所属

公証人 阿部 功

公証人阿部功

Como Notario Veintidós del Círculo de Bogotá, hago constar que esta copia concuerda con el original que se me presentó para su autenticación Bogotá, D.C. Colombia
26 ABR. 2011
WILLIAM E. JIMÉNEZ LEAÑO
NOTARIO 22 ENCARGADO

大阪法務局公証人役場

(TRANSLATION)

Registered No. 820 /2002

NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that Motozo SHIONO, President of SHIONOGI & CO., LTD., a corporation existing under the laws of Japan and residing at 1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan, who has been authorized to grant Power of Attorney, has stated by his agent, Asako HIRATA, in my presence that said Motozo SHIONO acknowledged himself to have singed the Power of Attorney attached hereto.

At the office of Isao ABE, Osaka, Japan
On this 18th day of October, 2002

Isao ABE
NOTARY

Osaka Legal Affairs Bureau
1-2, Hirano- Machi, 2-Chome,
Chuo- ku, Osaka Japan

OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU
"NOTARY"
1-2, HIRANO-MACHI, 2-CHOME,
CHUO-KU, OSAKA JAPAN

Como Notaría Veintidós del Círculo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se me presentado para su autenticación
Bogotá, D.C. Colombia
28 ABR. 2011
WILLIAM E. JIMÉNEZ LEAÑO
NOTARIO 22 ENCARGADO

総第 2596 号

証　　明

大阪法務局所属公証人　阿　部　功

平成 14年 10 月 18 日付

平成14年 登簿 第 820 号

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成14年10月21日

平成　　年　　月　　日

大阪法務局長　小池信行

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary,duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official Seal appearing on the same is genuine.

Date 02.10.21

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

Como Notaria Veintiséis del Circuito de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con el original que se me presentado para su autenticación
Bogotá, D.C. Colombia
28 ABR. 2011
WILLIAM E. JIMÉNEZ LEANO
NOTARIO 26 ENCARGADO

----------TRADUCCION OFICIAL No. 02-1101----------

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación lleva el sello de la Traductora e Intérprete Oficial, Res. 2755/68 y 01144/97 de Minjusticia, al igual que la presente.----------

CERTIFICADO NOTARIAL

La presente es para certificar que Motozo SHIONO, Presidente de SHIONIGI & CO., LTD. una sociedad existente bajo las leyes del Japón y residente en 1-8, Doshomachi3-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón, quien ha sido autorizado para otorgar Poder, ha manifestado por medio de su agente, Asako HIRATA, en mi presencia que dicho Motozo SHIONO reconoció él mismo haber firmado el Poder adjunto al presente.

En la oficina de isao ABE, Osaka, Japón

Hoy día 18 de Octubre de 2002

(fdo) ilegible

Isao ABE

NOTARIO

Oficina De Asuntos Legales de Osaka

1-2, Hirano- machi, 2-Chome,

Chuo-ku, Osaka, Japón

(Sello) Oficina de Asuntos Legales de Osaka

NOTARIO

1-2, Hirano-Machi, 2-chome,

Como Notaria Veintidós del Círculo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se me presentado para su autenticación
Bogotá, D.C. Colombia
28 ABR. 2011
WILLIAM E. JIMÉNEZ LEAÑO
NOTARIO 28 ENCARGADO

DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02755/68 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

Chuo-ku, Osaka, Japón

CERTIFICADO

La presente es para certificar que la firma que aparece anteriormente ha sido impuesta por Notario, debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 02.10.21

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokyo

APOSTILLA

(Convención e La Haya del 5 de Octubre de 1961).

1. País: JAPON

Este documento público

2. ha sido firmado por Isao ABE
3. actuando en su carácter de Notario Público de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka
4. lleva el sello de Isao ABE, Notario Público

Certificado

5. en Osaka 6. El 21 de Octubre de 2002
7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. No. 03188
9. Sello: 10: Firma

(fdo) T. Sato

Como Notario Veintiuno del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia concuerda con original que se ha presentado para su autenticación Bogotá, D.C. Colombia
28 ABR. 2011
WILLIAM E. JIMÉNEZ LEAÑO
NOTARIO 26 ENCARGADO

DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02755/96 Y 01141/97 - MINJUSTICIA
REPUBLICA DE COLOMBIA

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

027608

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2002 NOV 15 A 10:12

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Apostilla Verificación del Circuito de Bogotá. Hago constar que esta copia coincide con el original que se me presentó para su autenticación. Bogotá, D.C. Colombia

28 ABR. 2011

WILLIAM E. JIMÉNEZ LEAÑO
NOTARIO 28 ENCARGADO

000013

Takeshi SATO

Por el Ministro de Relaciones Exteriores.

Es traducción fiel y completa, a la cual me remito,

Bogotá, Noviembre 13, 2002

DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02755/68 Y 01144/97 - MIN. JUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

Como Notario Veintiséis (26) de Bogotá, hago constar que el anterior documento fue presentado para su autenticación
28 ABR. 2011
WILLIAM E. JIMÉNEZ LEAÑO
NOTARIO 26 ENCARGADO

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2010 年 5 月 6 日(06.05.2010)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2010/050468 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 505/24 (2006.01) *A61P 31/04* (2006.01)
A61K 31/5365 (2006.01) *C07D 501/46* (2006.01)
A61K 31/546 (2006.01) *C07D 519/06* (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2009/068400

(22) 国際出願日: 2009 年 10 月 27 日(27.10.2009)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2008-280828 2008 年 10 月 31 日(31.10.2008) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社(Shionogi & Co., Ltd.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町３丁目１番８号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

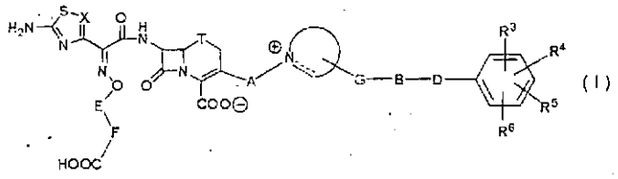
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 西谷 康宏 (NISHITANI, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 山脇 健二 (YAMAWAKI, Kenji) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 竹岡 裕輔 (TAKEOKA, Yusuke) [JP/JP]; 〒0010021 北海道札幌市北区北２１条西１１丁目 シオノギ創薬イノベーションセンター内 Hokkaido (JP). 杉本 英基 (SUGIMOTO, Hideki) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 久川 伸也 (HISAKAWA, Shinya) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 青木 俊明 (AOKI, Toshiaki) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高山 裕貢, 外 (TAKAYAMA, Hirotsugu et al.); 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

[続葉有]

(54) Title: CEPHALOSPORIN HAVING CATECHOL GROUP

(54) 発明の名称 : カテコール基を有するセファロスポリン類



(I)



(57) Abstract: Disclosed is a cephem compound represented by formula (I) [wherein X represents N, CH, or C-Cl; T represents S, or the like; A and G independently represent a lower alkylene, or the like; B represents a single bond, or the like; D represents a single bond, -NR^7-CO-, -CO-NR^7-, –NR^7-CO-NR^7-, or the like; E represents a lower alkylene which may be substituted; F represents a single bond, or a phenylene which may be substituted; R^3, R^4, R^5 and R^6 independently represent a hydrogen, a halogen, a nitrile, or –OR^8; R^8 represents a hydrogen, or the like; and a group represented by formula (II) represents a saturated or unsaturated monocyclic or ring-fused quaternary ammonium group which has at least one N atom and may be substituted, wherein the dashed line represents a bond in the ring], an ester of the cephem compound, a protected product of the cephem compound in which an amino group located on the ring in the chain on the 7-position side is protected, a pharmaceutically acceptable salt of the cephem compound, the ester or the protected product, or a solvate of the cephem compound, the ester, the protected product or the pharmaceutically acceptable salt, which has a broad antibacterial spectrum and particularly has a potent antibacterial activity against β-lactamase-producing Gram-negative bacteria. Also disclosed is a pharmaceutical composition comprising the cephem compound, the ester, the protected product, the pharmaceutically acceptable salt or the solvate.

(57) 要約:

[続葉有]

WO 2010/050468 A1

WO 2010/050468 A1

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

広範な抗菌スペクトルを有し、特にβ－ラクタマーゼ産生グラム陰性菌に対し強い抗菌活性を示す、式：（式中、ＸはＮ、ＣＨ又はＣ－Ｃｌ、ＴはＳ等、Ａ及びＧは低級アルキレン等、Ｂは単結合等、Ｄは単結合、－ＮＲ^{7}－ＣＯ－、－ＣＯ－ＮＲ^{7}－又は－ＮＲ^{7}－ＣＯ－ＮＲ^{7}－等、Ｅは置換されていてもよい低級アルキレン、Ｆは単結合又は置換されていてもよいフェニレン、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}及びＲ^{6}は各々独立して水素、ハロゲン、ニトリル又は－ＯＲ^{8}、Ｒ^{8}は各々独立して水素等、並びに、式：は、少なくともＮ原子を１個以上有する、置換されていてもよい飽和若しくは不飽和の単環式又は縮合環式の４級アンモニウム基である。破線は環内の結合を示す。）で示されるセフェム化合物、エステル体、若しくはその７位側鎖の環上のアミノ基における保護体又はそれらの製薬上許容される塩若しくはそれらの溶媒和物、並びにそれを含有する医薬組成物を提供する。

DESCRIPTION

CEPHAROSPORINS HAVING A CATECHOL GROUP

[Technical Field]

[0001]

The compounds of the present invention are related to cephem compounds, which have a wide antimicrobial spectrum, and in particular exhibit potent antimicrobial activity against beta-lactamase producing Gram negative bacteria, and pharmaceutical composition comprising the same.

[Background Art]

[0002]

To date, a variety of beta-lactam drugs have been developed and beta-lactam drugs have become clinically extremely important antimicrobial drugs. However, there are increasing number of bacterial types which have obtained resistancy against beta-lactama drugs by producing beta-lactamase, which degrade beta-lactam drugs.

According to the Ambler molecular classification, beta-lactamase are largely classified into four classes. Specifically, those are Class A (TEM type, SHV type, CTX-M type and the like), Class B (IMP type, VIM type, L-1 type and the like), Class C (AmpC type) and Class D (OXA type and the like). Amongst these, Classes A, C and D types are largely classified into serine-beta-lactamase, and on the other hand, Class B type is classified in to metallo-beta-lactamase. It has been known that both have respectively different mechanisms to each other in terms of hydrolysis of beta-lactam drugs.

Recently, clinical problem has been occurring due to the existence of Gram negative bacteria which have become highly resistant to beta-lactam drugs including Cephems and Carbapenems by production of Class A or D types serine-beta-lactamase and Class B type metallo-beta-lactamase which have extended their substrate spectrum. Particularly, metallo-beta-lactamase is known to be one of the causes of obtaining multi-resistancy in Gram negative bacteria. Cephem compounds which exhibit intermediate activity against metallo-beta-lactamase producing Gram negative bacteria are known (e.g., Patent Literature 1 and Non-Patent Literature 1). However, there is a demand for development of Cephem compounds which exhibit more potent antimicrobial activity, in particular effectivity against a variety of beta-lactamase producing Gram negative bacteria.

[0003]

One of known antimicrobials having high anti-Gram negative bactericidal activity is Cephem compounds having a catechol group intramolecularly (e.g., Non-Patent Literatures 2-4). The action thereof is that the catechol group forms a chelate with Fe^{3+}, thereby the compound is efficiently incorporated into the bacterial body by means of Fe3+ transportation system on the cellular membrane (tonB-dependent iron transport system). Therefore, research has been conducted on compounds having catechol or similar structure thereto, on the 3-position side chain or 7-position side chain on the Cephem backbone.

[0004]

Patent Literatures 2-8 and Non-patent Literatures 2-11 and 16 disclose compounds having a catechol or a sturcture similar thereto on the 3-position side chain of the Cephem backbone.

Patent Literature 9 and Non-patent Literatures 12-15 disclose compounds having a catechol or a sturcture similar thereto on the 7-position side chain of the Cephem backbone.

Non-patent Literatures 7, 9, 10 and 12-15 describe Cephem compounds which have been stabilized against beta-lactamase.

However, these references do not disclose the compounds of the present invention. Furthermore, these references, which describe Cephem compounds having catechol group intramolecularly, have no specific description regarding metallo-beta-lactamase of Class B type, or antibacterial activity against wide spetcrum of Gram negative bacteria including Class B type.

Patent Literatures 10 and 11 do not specifically disclose Cephem compounds having catechol type substituents.

[Prior Art References]

[Patent Literature]

[0005]

[Patent Literature 1] International Publication No. 2007/119511 pamphlet

[Patent Literature 2] Japanese Laid-Open Publication No. H3-173893

[Patent Literature 3] Japanese Laid-Open Publication No. H2-15090

[Patent Literature 4] Japanese Laid-Open Publication No. H2-28187

[Patent Literature 5] Japanese Laid-Open Publication No. H2-117678

[Patent Literature 6] Japanese PCT National Phase Laid-Open Publication No. H6-510523

[Patent Literature 7] Japanese Laid-Open Publication No. H5-213971

[Patent Literature 8] Japanese Laid-Open Publication No. H2-28185

[Patent Literature 9] Japanese Laid-Open Publication No. H6-345776

[Patent Literature 10] International Publication No. 2007/096740 pamphlet

[Patent Literature 11] International Publication No. 2003/078440 pamphlet

[Non-Patent Literature]

[0006]

[Non-Patent Literature 1] The Journal of Antibiotics, VVol 61, pp.36-39(2008)

[Non-Patent Literature 2] The Journal of Antibiotics, Vol. 43, pp.1617-1620(1990)

[Non-Patent Literature 3] The Journal of Antibiotics, Vol.42, pp.795-806(1989)

[Non-Patent Literature 4] The Journal of Antibiotics, Vol.46, pp.833-839(1993)

[Non-Patent Literature 5] The Journal of Antibiotics, Vol.46, pp.840-849(1993)

[Non-Patent Literature 6] The Journal of Antibiotics, Vol.46, pp.850-857(1993)

[Non-Patent Literature 7] The Journal of Antibiotics, Vol.46, pp.1458-1470(1993)

[Non-Patent Literature 8] The Journal of Antibiotics, Vol.48, pp.1371-1374(1995)

[Non-Patent Literature 9] The Journal of Medicinal Chemistry, Vol.35, pp.2631-2642(1992)

[Non-Patent Literature 10] The Journal of Medicinal Chemistry, Vol.35, pp.2643-2651(1992)

[Non-Patent Literature 11] Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol.5, pp.963-966(1995)

[Non-Patent Literature 12] The Journal of Antibiotics, Vol.48, pp.417-424(1995)

[Non-Patent Literature 13] The Journal of Antibiotics, Vol.41, pp.377-391(1988)

[Non-Patent Literature 14] The Journal of Antibiotics, Vol.49, pp.496-498(1996)

[Non-Patent Literature 15] The Journal of Antibiotics, Vol.46, pp.1279-1288(1993)

[Non-Patent Literature 16] Applied Microbiology and Biotechnology, Vol.40, pp.892-897(1994)

[Abstract of Invention]

[Problems to be solved by the Invention]

[0007]

The present invention provides Cephem compounds which exhibit potent antimicrobial spectrum against a variety of bacteria including Gram negative bacteria and/or Gram positive bacteria.

Preferably, the present invention provides Cephem compounds which exhibit potent antimicrobial activity against beta-lactamase producing Gram negative bacteria.

More preferably, the present invention provides Cephem compounds which exhibit potent antimicrobial activity against multi-drug resistant microbials, in particular, Glass B type metallo-beta-lactamase producing Gram negative bacteria.

Still preferably, the present invention provides Cephem compounds which do not exhibit cross-resistance against known Cephem drug or Carbapenem drugs.

[Means for solving the problems]

[0008]

The present invention provides Cephem compounds which have solved the above-mentioned problems having at least following structural features:

1) The compounds of the present invention have cyclic quarterly ammonium group on the 3-position side chain, and a catechol type substituent on the extreme thereof, preferably, have a chloride atom on the benzene ring of the catechol group;

2) The compounds of the present invention have a spacer moiety (-G-B-D) between the quarterly ammonium group and the catechol type substituent;

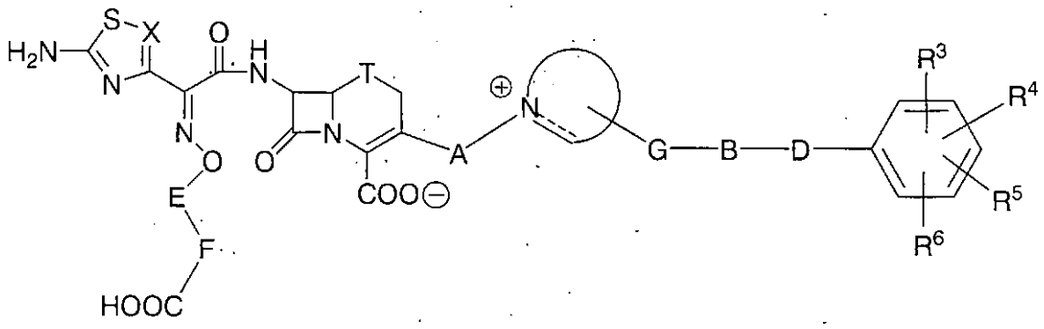
3) The compounds of the present invention have an aminothiadiazol ring or aminothiazol ring on the 7-position side chain, and a carboxylic group on the extreme of the oxime moiety;

[0009]

Specifically, the present invention provides the following inventions:

1) A compound of the formula:

[Formula 1]



(I)

wherein,

X is N, CH or C-Cl;

T is S, S=O, CH_2 or O;

A is lower alkylene, lower alkenylene or lower alkynylene;

G is a single bond, optionally substituted lower alkylene, optionally substituted lower alkenylene, or optionally substituted lower alkynylene;

B is a single bond or 5- or 6-membered heterocyclic group containing at least 1 to 3 N atom(s);

D is a single bond, -CO-, -O-CO-, -CO-O-, -NR^7-, -NR^7-CO-, -CO-NR^7-, -NR^7-CO-NR^7-, -O-, -S-, -SO-, -SO_2-NR^7-, -NR^7-SO_2-, -CH_2-NR^7-CO- or -SO_2-;

E is optionally substituted lower alkylene;

F is a single bond or optionally substituted phenylene;

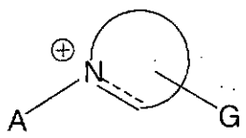
R^3, R^4, R^5 and R^6 each is independently hydrogen, halogene, nitrile, or -OR^8;

R^7 each is independently hydrogen or optionally substituted lower alkyl;

R^8 each is independently hydrogen, lower alkyl, halo(lower)alkyl, lower alkylcarbonyl or carbamoyl;

A group of the formula:

[Formula 2]

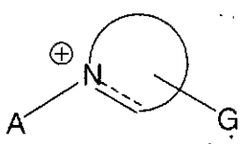


is an optionally substituted, saturated or unsaturated, monocyclic or fused cyclic quarternary ammonium group containing at least one or more N atom(s);

the broken line shows a bond in the ring;

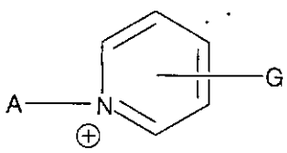
provided that when G bonds to a cationic N atom, the broken line is absent, and when G does not bond to a cationic N atom, the broken line shows a single bond between the cationic N atom and a neighboring atom or shows lower alkylene between the cationic N atom and a ring-forming atom other than the neighboring atom; and when G is a single bond, B is a single bond and D is-NH-CO- or--S-, a group of the formula:

[Formula 3]



is not a group of the formula:

[Formula 4]



wherein, a hydrogen atom(s) may be substituted;

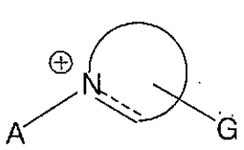
an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof.

[0010]

2) The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to item 1), wherein

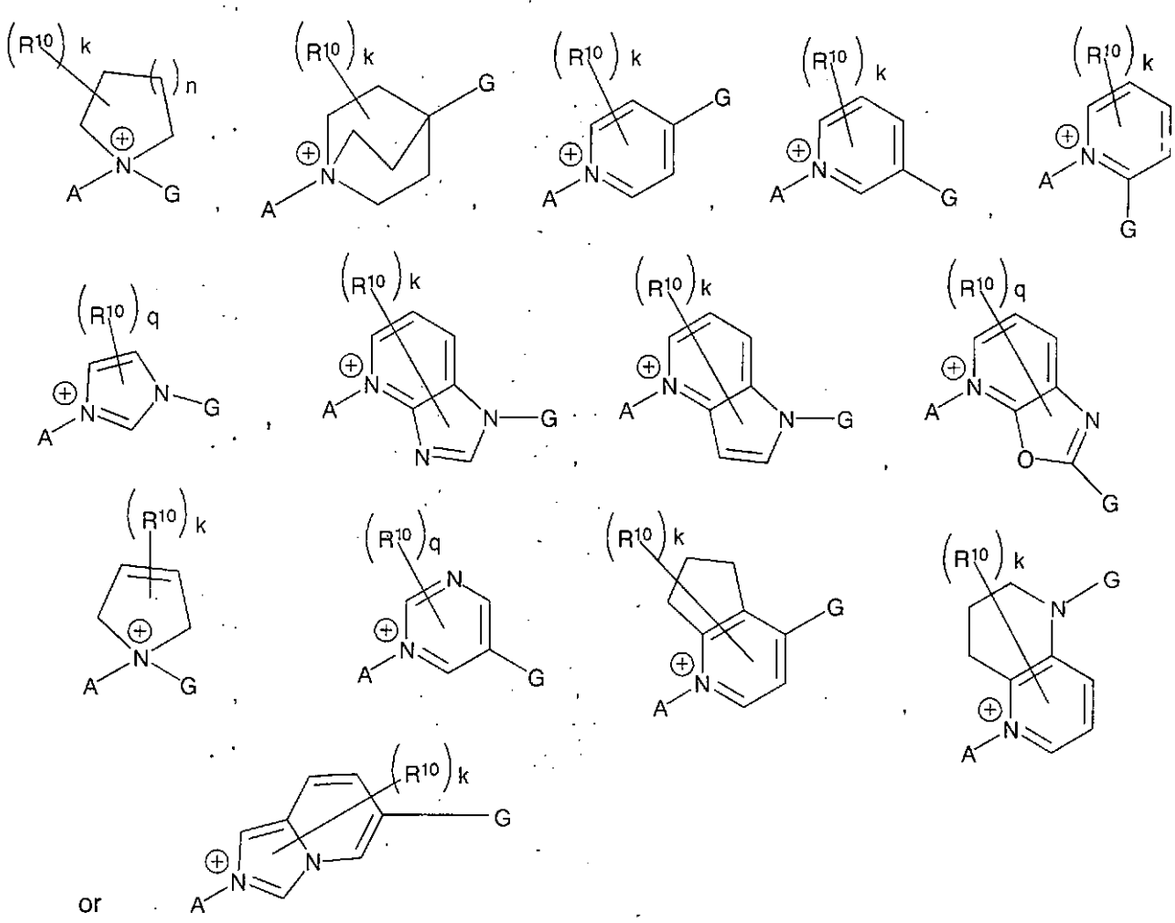
said formula

[Formula 5]



is the following formula:

[Formula 6]



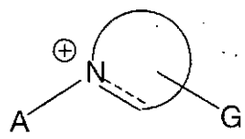
wherein n is an integer from 0 to 5, k is an integer from 0 to 5, q is an integer from 0 to 3, R^{10} is halogen, hydroxy, lower alkyl, halo(lower)alkyl, lower alkoxy, or halo(lower)alkoxy, provided that R^{10} may be identical or different at k or q occurrences, and A and G are as defined in item 1).

[0011]

3) The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to item 1), wherein

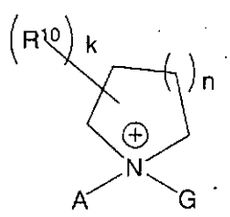
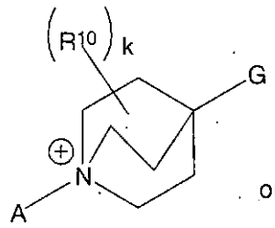
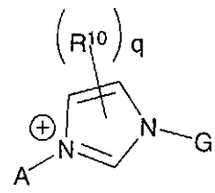
said formula

[Formula 7]



Is the formula:

[Formula 8]


,

or


Wherein n, k g and R^{10} are as defined in item 2), and A and G are as defined in item 1).

[0012]

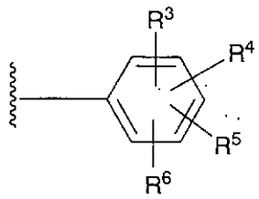
4) The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of items 1)-3), wherein R^3 and R^4 are $-OR^8$, wherein R8 is as defined in item 1).

[0013]

5) The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of items 1)-3), wherein

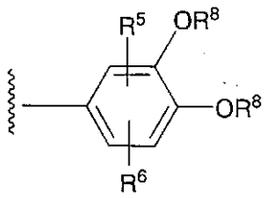
the formula

[Formula 9]



is the formula:

[Formula 10]



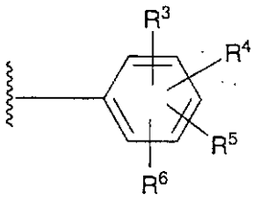
wherein R^3, R^4, R^5, R^6 and R^8 are as defined in item 1).

[0014]

6) The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of items 1)-3), wherein

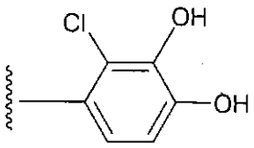
the formula:

[Formula 11]



is the formula

[Formula 12]



wherein R^3, R^4, R^5 and R^6 are as defined in item 1).

[0015]

7) The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of items 1)-6), wherein A is $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$ or $-CH_2-CH=CH-$.

[0016]

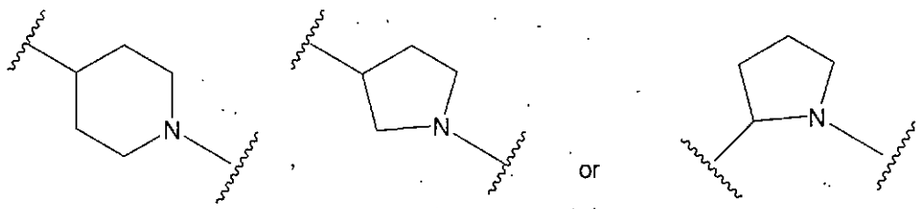
8) The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of items 1)-7), wherein G is a single bond, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$,

-CH=CH-CH_2-, -CH_2-CH=CH-, -CH_2-CH(CH_3)-, -CH_2-CH(^{i}Pr)- or -CH_2-CH(Ph)-, wherein ^{i}Pr refers to isopropyl group, and Ph refers to a phenyl group.

[0017]

9) The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of items 1)-8), wherein B is a single bond or the formula:

[Formula 13]



[0018]

10) The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of claims 1-9, wherein D is a single bond, -CO-, -O-CO-, -CO-O-, -NR^7-, -NR^7-CO-NR^7-, -NR^7-CO- or -CO-NR^7-, wherein R^7 is as defined in item 1).

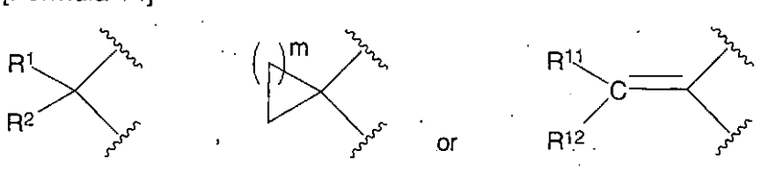
[0019]

11) The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of items 1)-9), wherein D is a single bond, -CO-, -NR^7-CO-NR^7-, -NR^7-CO- or -CO-NR^7-, wherein R^7 is as defined in item 1).

[0020]

12) The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of items 1)-11), wherein E is the formula:

[Formula 14]



wherein R^1 and R^2 are each independently hydrogen, halogen, an optionally substituted lower alkyl, an optionally substituted lower alkylthio, or an optionally substituted phenyl,

R^{11} and R^{12} are each independently hydrogen, an optionally substituted lower alkyl, an optionally substituted carboxyl, or a carbamoyl, and m refers to an integer of 1 to 5.

[0021]

13) The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of items 1)-12), wherein R^7 and R^8 are each independently hydrogen or a lower alkyl.

[0022]

14) The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of items 1)-13), wherein X is N.

[0023]

15) The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of items 1)-13), wherein wherein X is CH or C-Cl.

[0024]

16) The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of items 1)-15), wherein T is S.

[0025]

17) The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to item 1, wherein

X is N, CH or C-Cl;

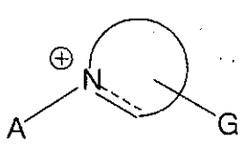
T is S;

A is a lower alkylene;

G is a single bond or a lower alkylene;

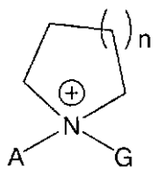
the formula:

[Formula 15]

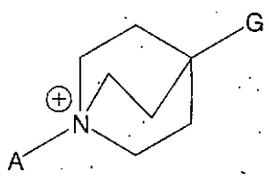


is the formula:

[Formula 16]



or



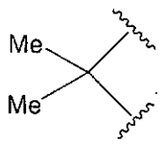
B is a single bond;

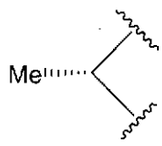
n is an integer of 0-3;

D is -NH-CO- or -CO-NH-;

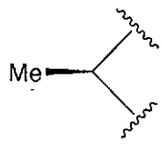
E is the formula:

[Formula 17]





or



wherein Me refers to a methyl group;

F is a single bond;

R^3 and R^4 are -OH, and R^5 is hydrogen or Cl, and R^6 is hydrogen.

[0026]

18) A pharmaceutical composition comprising the compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of items 1-17.

[0027]

19) The pharmaceutical composition according to item 18), which has an antimicrobial activity.

[0028]

20) A method for treating an infectious disease, characterized in the step of administering the compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of items 1)-17).

[0029]

21) The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of items 1-17, which is for treating an infectious disease.

[0030]

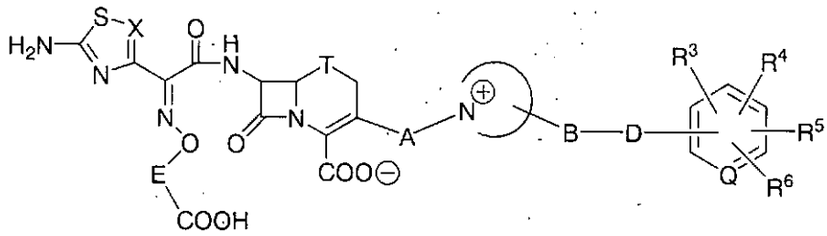
22) Use of the compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of items 1)-17), for manufacturing an infectious disease therapeutic agent.

[0031]

The present invention provides the following inventions as alternative embodiments:

1') A compound of the formula:

[Formula 18]



(I')

wherein

X is N, CH or C-Cl;

T is S, S=O, CH_2 or O;

A is lower alkylene, lower alkenylene or lower alkynylene;

B is lower alkylene, lower alkenylene, lower alkynylene or 5- or 6-membered heterocyclic group containing at least 1 to 3 N atom(s);

D is a single bond, a lower alkylene, -CO-, -O-CO-, -CO-O-, $-NR^7-$, $-NR^7-CO-$, $-CO-NR^7-$, $-NR^7-CO-NR^7-$, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-NR^7-$, $-NR^7-SO_2-$ or $-SO_2-$;

E is an optionally substituted lower alkylene;

Q is N or CR^9,

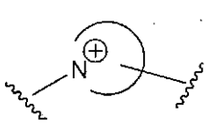
R^3, R^4, R^5, R^6 and R^9 each is independently hydrogen, halogene, nitrile, or $-OR^8$;

R^7 each is independently hydrogen or optionally substituted lower alkyl;

R^8 each is independently hydrogen, lower alkyl, halo(lower)alkyl, lower alkylcarbonyl or carbamoyl; and

a group of the formula

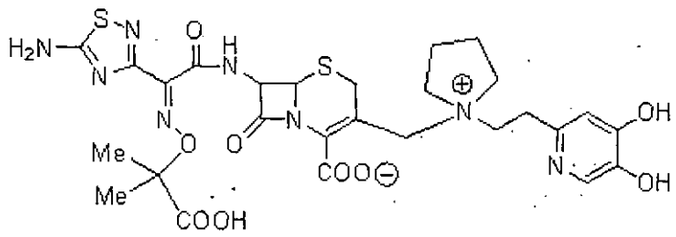
[Formula 19]



is an optionally substituted, saturated or unsaturated, monocyclic or fused cyclic quarternary ammonium group containing at least one or more N atom(s);

or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof, provided that the following is excluded:

[Formula 20]

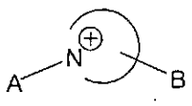


[0032]

2') The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to item 1'), wherein

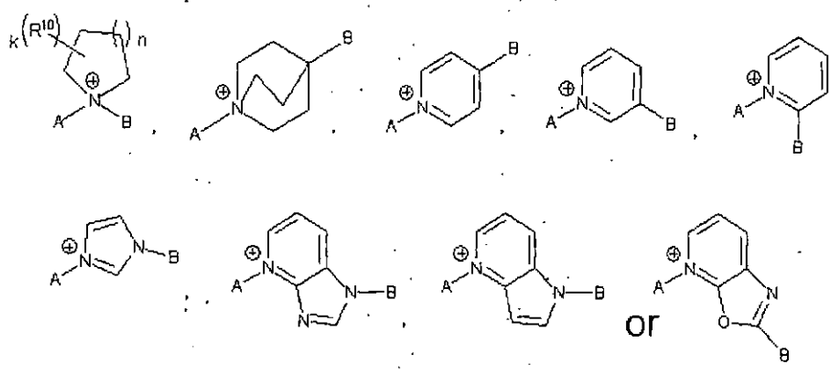
said formula

[Formula 21]



is the following formula:

[Formula 22]



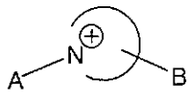
wherein n is an integer from 0 to 5, R10 is halogen, hydroxy, or a lower alkyl, k is an integer from 0 to 4, and A and B are as defined in item 1').

[0033]

3') The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to claim 1, wherein

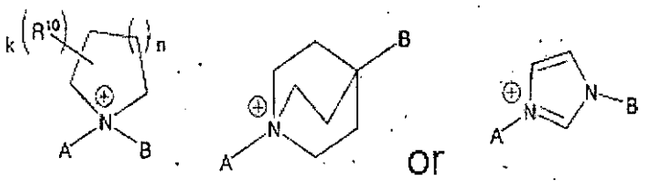
said formula

[Formula 23]



is the formula:

[Formula 24]



wherein n, R^{10} and k are as defined in item 2'), and A and B are as defined in item 1').

[0034]

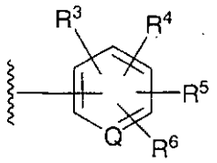
4') The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of items 1')-3'), wherein R^3 and R^4 are $-OR^8$, wherein R^8 is as defined in item 1').

[0035]

5') The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of claims 1-3, wherein

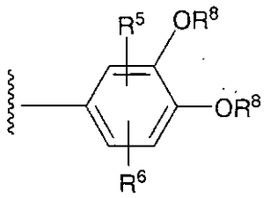
the formula:

[Formula 25]



is the formula:

[Formula 26]



wherein R^5, R^6 and R^8 are as defined in item 1').

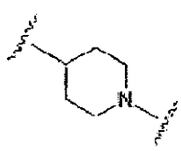
[0036]

6') The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of items 1')-5'), wherein A is $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$ or $-CH_2-CH=CH-$.

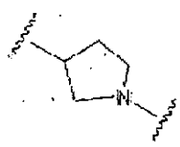
[0037]

7') The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of item 1')-6'), wherein B is $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-$ or the formula:

[Formula 27]



or



[0038]

8') The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of items 1')-7'), wherein D is a single bond, -CO-, -O-CO-, -CO-O-, $-NR^7-$, $-NR^7-CO-NR^7-$, $-NR^7-CO-$ or $-CO-NR^7-$, wherein R^7 is as defined in item 1').

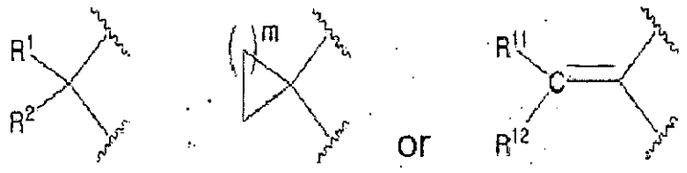
[0039]

9') The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of items 1')-7'), wherein D is -CO-, $-NR^7-CO-NR^7-$, $-NR^7-CO-$ or $-CO-NR^7-$, wherein R^7 is as defined in item 1').

[0040]

10') The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of claims 1')-9'), wherein E is the formula:

[Formula 28]



wherein R^1 and R^2 are each independently hydrogen, halogen, an optionally substituted lower alkyl, a lower alkylthio, or an optionally substituted phenyl, R^{11} and R^{12} are each independently hydrogen, an optionally substituted lower alkyl, an optionally substituted carboxyl, or a carbamoyl, and m refers to an integer of 1 to 5.

[0041]

11') The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of items 1')-10'), wherein R^7 and R^8 are each independently hydrogen or a lower alkyl.

[0042]

12') The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of items 1')-11'), wherein X is N.

[0043]

13') The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of items 1')-11'), wherein X is CH or C-Cl.

[0044]

14') The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of items 1')-13'), wherein T is S.

[0045]

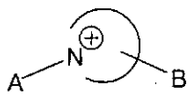
15') The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to item 1'), wherein

X is N, CH or C-Cl;

T is S;

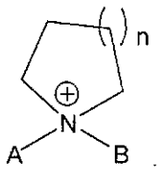
the formula:

[Formula 29]



is the formula:

[Formula 30]



;

A is a lower alkylene;

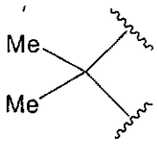
B is a lower alkylene;

n is an integer of 0-3;

D is -NH-CO- or -CO-NH-;

E is the formula:

[Formula 31]



wherein Me refers to a methyl group;

Q is CH;

R^3 and R^4 are -OH, and R^5 is hydrogen or Cl, and R^6 is hydrogen.

[0046]

16') A pharmaceutical composition comprising the compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of items 1')-15').

[0047]

17') The pharmaceutical composition according to item 16'), which has an antimicrobial activity.

[Effects of The Invention]

[0048]

The compounds of the present invention are useful as a pharmaceutical product in that the compounds have at least one of the following features:

1) The compound exhibits potent antimicrobial spectrum against a variety of bacteria including Gram negative bacteria and/or Gram negative bacteria;

2) the compounds exhibit potent antimicrobial activity against beta-lactamase producing Gram negative bacteria;

3) the compounds exhibit potent antimicrobial activity against multi drug resistant bacteria, in particular, Class B type, metallo-beta-lactamase producing Gram negative bacteria;

4) the compounds do not exhibit cross resistance with known Cephem drugs and/or Carbapenem drugs;

5) the compounds do not exhibit side effects such as fever after administration into the body.

[Best Mode of Carrying out the Invention]

[0049]

The respective terms used herein are as defined alone or in combination with other terms as follows:

"Halogen" includes fluorine, chlorine, bromine and iodine. Preferably, halogen is fluorine, chlorine or bromine, and more preferably halogen is chlorine.

"Lower alkyl" includes linear or branched alkyl having 1-8 carbons, preferably 1-6 carbons, and more preferably 1-3 carbons, and include for example, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl; n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, isohexyl, n-heptyl, isoheptyl, n-octyl and the like.

The lower alkyl moiety in halo(lower)alkyl", "lower alkylcabonyl", "lower alkylthio", "lower alkoxy", "hydroxy(lower)alkoxy", "lower alkoxy(lower)alkoxy", "hydroxy(lower)alkoxy", "lower alkoxy(lower)alkoxy", "lower alkylamino", "lower alkylimino", "lower alkylcarbamoyl", "hydroxy(lower)alkylcarbamoyl", "lower alkylsulfamoyl", "lower alkylsulfinyl", "lower alkylthio", and the like is as above in "lower alkyl".

Substituents in "an optionally substituted lower alkyl" is at least one of those groups selected from "Substituents group alpha".

[0050]

"Substituents group alpha" is a group consisting of halogen, hydroxy, lower alkoxy, hydroxy(lower)alkoxy, lower alkoxy(lower)alkoxy, carboxy, hydroxy(lower)alkoxy, lower

alkoxy(lower)alkoxy, amino, acylamino, lower alkylamino, imino, hydroxyimino, lower alkoxyimino, lower alkylthio, carbamoyl, lower alkylcarbamoyl, hydroxy(lower)alkylcarbamoyl, sulfamoyl, lower alkylsulfamoyl, lower alkylsulfinyl, cyano, nitro, carbocyclic group, and heterocyclic group.

[0051]

"Halo(lower)alkyl" refers to a group in which at least one position of a lower alkyl is substituted with the above "halogen", and include, for example, monofluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, monochloromethyl, monobromomethyl, monofluoromethyl, monochloroethyl, and the like.

[0052]

"Lower alkylene" includes linear alkylene having 1-8 carbons, preferably 1-6 carbons, and more preferably 1-3 carbons. and include, for example, methylene, ethylene, n-propylene, n-butylene, n-pentylene, n-hexylene and the like.

"Lower alkenylene" includes linear alkenyl having 2-8 carbons, preferably 2-6 carbons, more preferably 2-4 carbons having at least one double bond at any position, and include, for example, vinylene, allylene, propenylene, butenylene, prenylene, butadienylene, pentenylene, pentadienylene, hexenylene, hexadienylene, and the like.

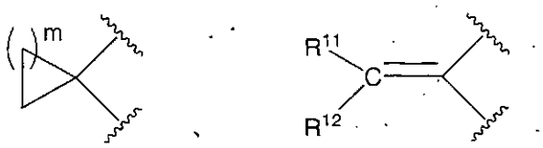
"Lower alkynylene" includes a linera alkynylene having 2-8 carbons, preferably 2-6 carbons, more preferably 2-4 carbons, having at least one triple bond at any position, and include, for example, ethynylene, propynylene, butynylene, pentynylene, hexynylene and the like.

[0053]

Substituents of "an optionally substituted lower alkylene", "an optionally substituted lower alkenylene", and "an optionally substituted lower alkynylene" include at least one group selected from Substituent Group Alpha.

"An optionally substituted lower alkylene" is a group in which the $-CH_2-$ moiety of "lower alkylene" includes the cases where as described in the formula:

[Formula 32]



R^{11} and R^{12} are each independently hydrogen, an optionally substituted lower alkyl, an optionally substituted carboxyl, or a carbamoyl, and m refers to an integer of 1 to 5, the

cases where the substients are taken together to form a ring, and cases where the substituents are taken together to form a bond with an adjacent carbon atom.

Substituents of "an optionally substituted phenylene" and "an optionally substituted phenyl" include at least one group selected from the Substituent Group Alpha.

[0054]

"Carbocyclic group" includes cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl and non-aromatic fused carbocyclic groups and the like.

"Cycloalkyl" is a carbocyclic group having 3-10 carbons, preferably 3-8 carbons, more preferably 4-8 carbons, and includes, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl and cyclodecyl, and the like.

"Cycloalkenyl" includes those in which at least one double bond is included in the ring of the cycloalkyl at any position, and specifically include, for example, cyclopropenyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptynyl, cyclooctynyl, and cyclohexadienyl and the like.

"Aryl" includes phenyl, naphtyl, anthryl and phenanthryl and the like, and in particular, phenyl is preferable.

"Non-aromatic fused carbocyclic group" includes group in which two or more cyclic groups selected from the "cycloalkyl", "cycloalkenyl" and "aryl" are fused, and specifically, includes, for example, indanyl, indenyl, tetrahydronaphtyl, and fluorenyl and the like.

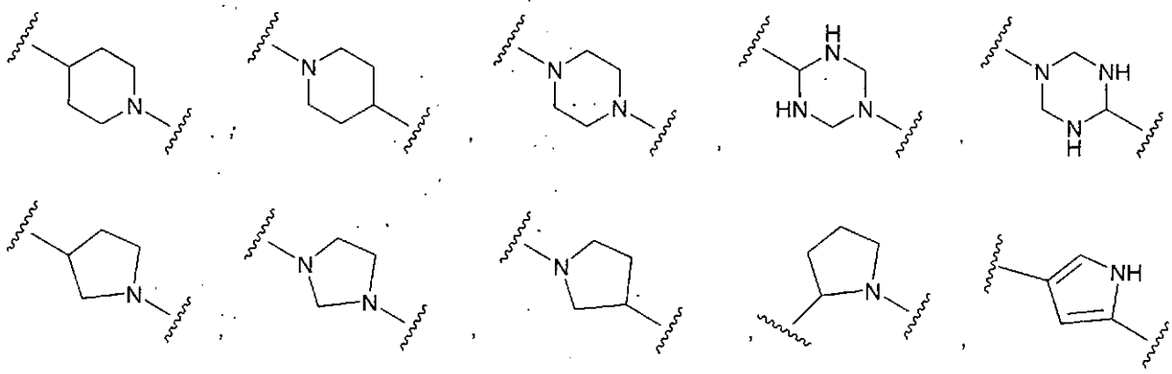
"Heterocyclic group" includes heterocyclic groups having at least one hetero atom arbitrarily selected from O, S and N, in the ring thereof, and specifically includes, for example, 5-membered or 6-membered heteroaryl such as pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazolyl, triazinyl, tetrazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, isothiazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, furyl and thienyl and the like; bicyclic fused heterocyclic groups such as indolyl, isoindolyl, indazolyl, indolylizinyl, indolynyl, isoindolinyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnoninyl, phthalazinyl, quinazolinyl, naphtylizinyl, quinoxanilyl, purinyl, pteridinyl, benzopyranyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, benzoxadiazoyl, benzisothiazolyl, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzofuryl, isobenzofuryl, benzothienyl, benzotriazolyl, imidazopyridyl, pyrazolopyridine, quinazolinyl, quinolyl, isoquinolyl, naphtylidinyl, dihydrobenzofuryl, tetrahydroquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, dihydrobenzoxazine, tetrahydrobenzothienyl, and the like; tricyclic fused heterocyclic group such as carbazolyl, acridinyl, xanthenyl, phenothiadinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, dibenzofuryl, imidazoquinolyl and the like; non-aromatic heterocyclic group such as dioxanyl, thiiranyl, oxiranyl, oxathioranyl,

azetidinyl, thianyl, thiazolidine, pyrrrolidinyl, pyrrolinyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyperadinyl, morpholinyl, morpholino, thiomorpholinyl, thiomorpholino, dihydropyridyl, dihyrobenzimidazolyl, tetrahydropyridyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiazolyl, tetrahydroisothiazolyl, dihydrooxazinyl, hexahydroazepinyl, tetrahdydrodiazepinyl, and the like.

[0055]

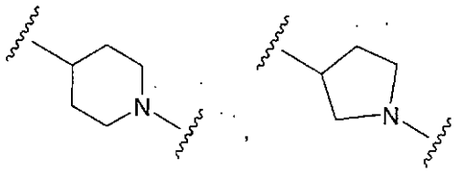
"5- or 6-membered heterocyclic group containing at least 1 to 3 N atom(s)" includes, for example, any of those groups as follows:

[Formula 33]



Preferably, it includes any group as follows:

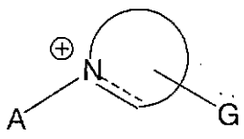
[Formula 34]



[0056]

wherein a quartery ammonium group as shown in Formula:

[Formula 35]



is a saturated or unsaturated, monocyclic or fused cyclic quaternary ammonium group preferably including 1-4 N atoms, more preferably 1-3 N atoms, and still more preferably 1-2 N atoms, and including 1-4, preferably 1-2 substituents, and said ring may include an additional one or more O and/or S atoms.

Hetero rings which form the quaternary ammonium group is as follows:

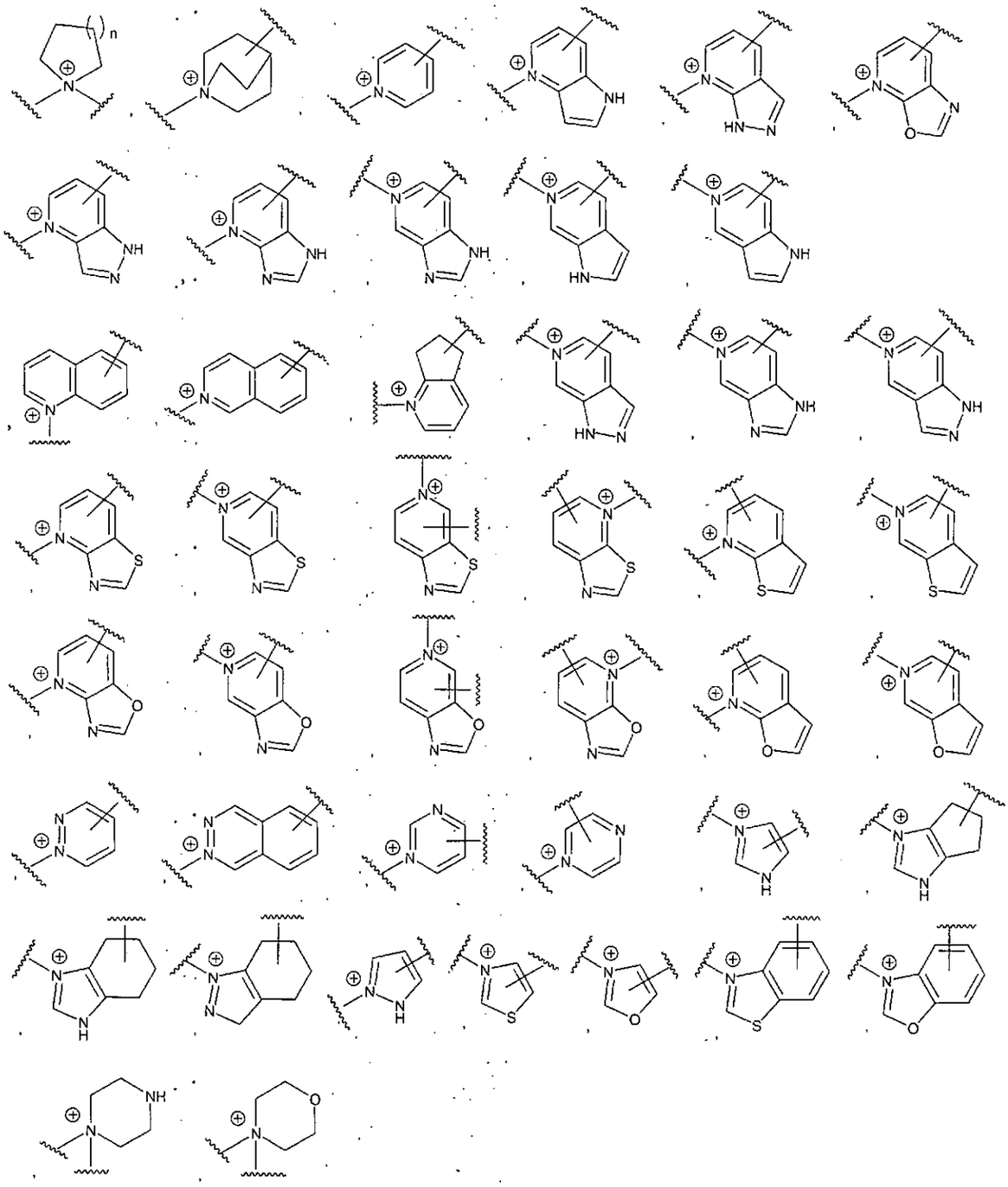
Saturated hetero ring containing N atom includes, for example, azetidine, pyrrolidine, pyrazolidine, thiazolidine, oxazolidine, imidazolidine, piperidine, piperazine, morpholine, thiomorpholine,azepane, azocane, quinuclidine, and fused ring containing the same, and preferably pyrrolidine, piperazine, azepane, or quinuclidine.

Unsaturated N-atom containing hetero ring includes, for example, monocycle (for example, pyrrol, pirazol, imidazol, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol; pyridine, pyridazine, pyridimine, pyrazine, triazine, triazol, 2,3-dihydro-1H-pyrrol, 2,5-dihydro-1H-pyrrol, and fused bicyclic ring containing these monocycle in the ring (for example, indole, benzimidazole, benzopyrazole, indolydine, quinoline, isoquinoline, quinoline, phtalazine, quinazoline, benzoisoxazole, benzoxazole, benzoxadiazole, benzoisothiazole, benzthiazole, benzoxadiazole, benzisothiazole, benzthiazole, benzotriazole, purine, indoline, 1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, 1H-pyrrazolo[4,3-b]pyridine, 1H-pyrazolo[4,3-b]pyridine, thiazolo[4,5-c]pyridine, 1,4-dihydro-pyrido[3,4-b]pyrazine, 1,3-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridine and the like), and preferably, pyrrol, imidazole, pyridine, benzimidazole, 2,5-dihydro-1H-pyrrole.

[0057]

Specifically, for example, heterocyclic groups which optionally have a plurality of substituents at an appropriate position, for example, as described below are included. Substituents include at least one selected from an optionally substituted lower alkyl or a Substituted Group Alpha:

[Formula 36]

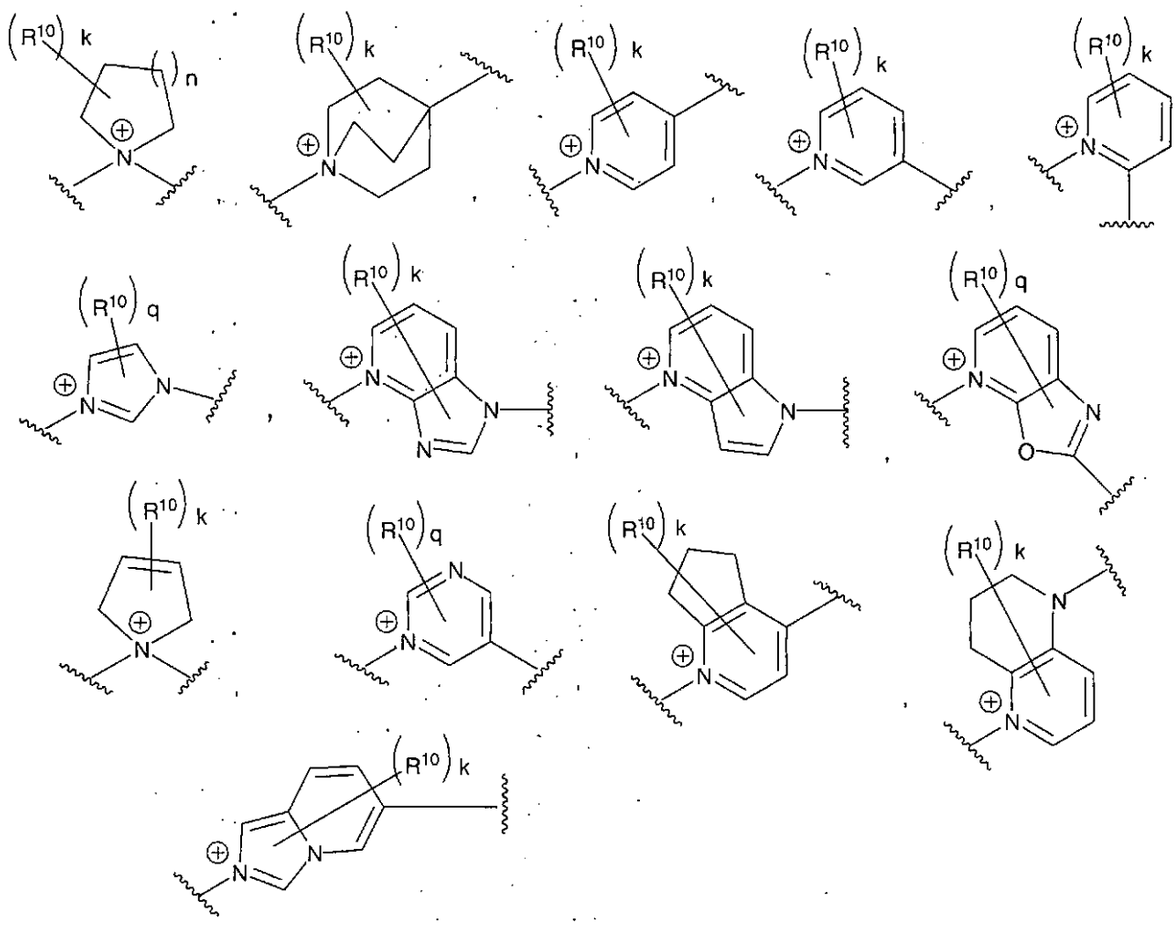


wherein n is an integer from 0 to 5, k is an integer from 0 to 4, R^{10} is halogen, hydroxy, lower alkyl, halo(lower)alkyl, lower alkoxy, or halo(lower)alkoxy, provided that R^{10} may be identical or different at k occurrences.

[0058]

More preferably, the following heterocyclic groups are included as follows:

[Formula 37]

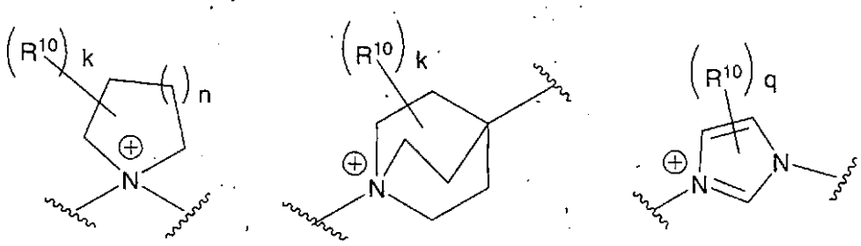


wherein n is an integer from 0 to 5, k is an integer from 0 to 4, q is an integer from 0 to 3, R^{10} is halogen, hydroxy, lower alkyl, halo(lower)alkyl, lower alkoxy, or halo(lower)alkoxy, provided that R^{10} may be identical or different at k or q occurrences

[0059]

Still more preferably, the heterocyclic groups are included as follows:

[Formula 38]

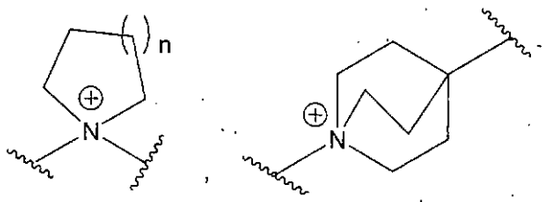


n, k, g and R^{10} are as defined above.

[0060]

The heterocyclic group as shown as follows is most preferable.

[Formula 39]



wherein n is as defined above.

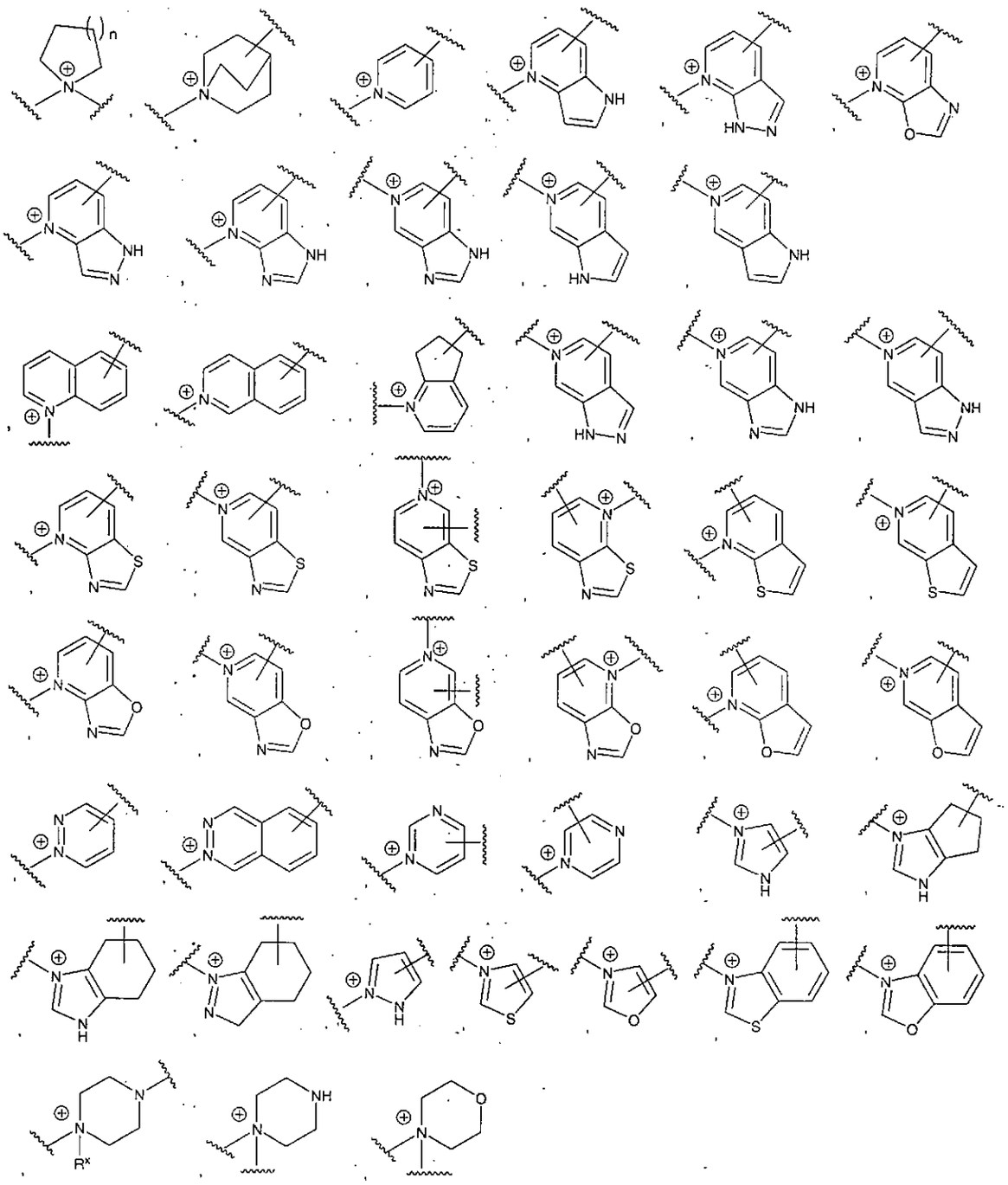
[0061]

"A saturated or unsaturated, monocyclic or fused cyclic quaternary ammonium group including at least one N atoms" is a saturated or unsaturated, monocyclic or fused cyclic quaternary ammonium group preferably including 1-4 N atoms, more preferably 1-3 N atoms, and still more preferably 1-2 N atoms, and including 1-4, preferably 1-2 substituents, and said ring may include additional one or more O and/or S atoms.

[0062]

Specifically, the heterocyclic groups which may have a plurality of substituents at an appropriate position are included as follows, for example. Substituents include a group selected from an optionally substituted lower alkyl or Substituents Group Alpha:

[Formula 40]

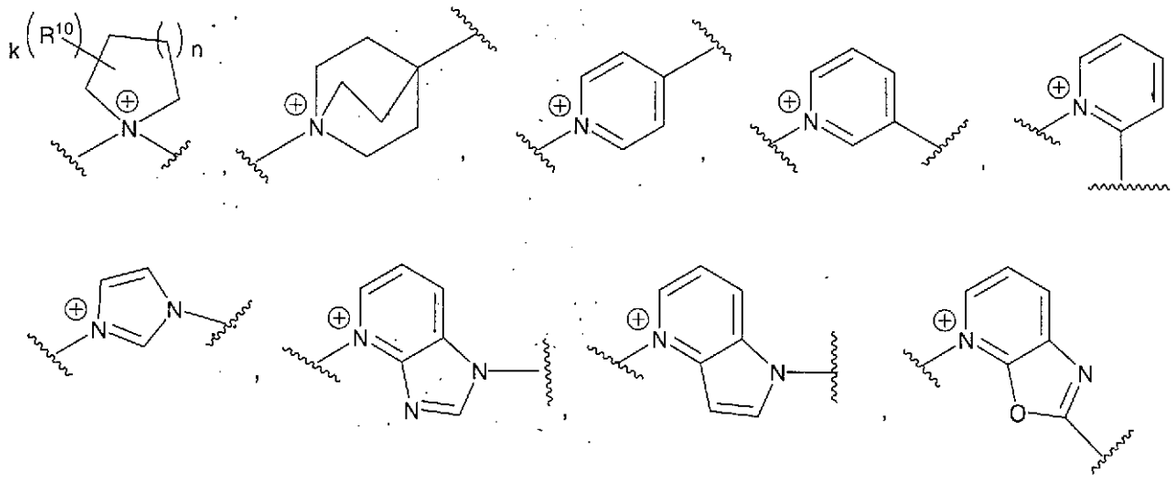


wherein n is an integer from 0 to 5, R^{13} is halogen, hydroxy, lower alkyl, k is an integer of 0 to 4, Rx is an optionally substituted lower alkyl, and furthermore, hydrogen atom in NH may be substituted with a group selected from an optionally substituted lower alkyl or Substituents Group Alpha.

[0063]

More preferably, the heterocyclic group which may be substituted at an appropriate position is as follows. Substituents include those groups selected from an optionally substituted lower alkyl or Substituted Group Alpha.

[Formula 41]

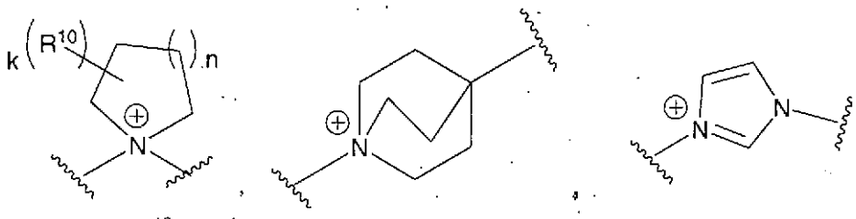


wherein n, R^{13} and k are as defined above.

[0064]

More preferably, the heterocyclic groups are included as follows:

[Formula 42]

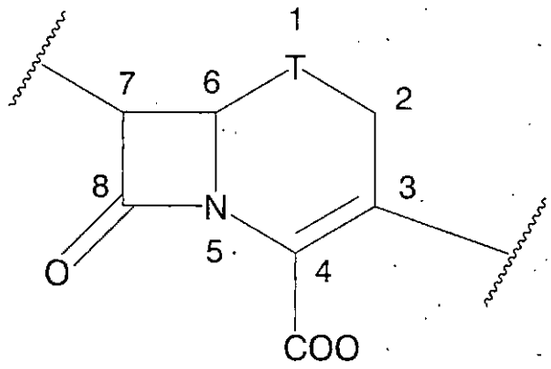


wherein n, R^{13} and k are as defined above.

[0065]

The nomenclature of the substitution position on the Cephem backbone of Compounds (I) and (I') are as follows. 7-position side chain and 3-position side chain as used herein refers to a group which binds to the 7-position or 3-position of the Cephem backbone as shown below.

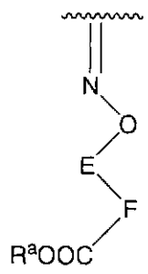
[Formula 43]



[0066]

Esters of Compounds (I) and (I') preferably include, those esters at the carboxyl at the 7-position side chain or at the 4-position. Esters at the carboxyl at the 7-position side chain refers to a compound which has an esterified structure as shown in the formula as follows:

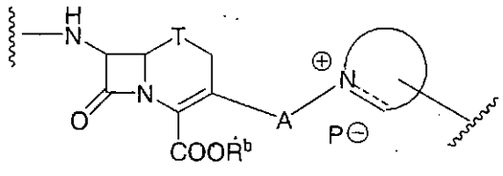
[Formula 44]



wherein E and F is as defined in item 1), and R1 is an ester residue of the carboxyl protecting group and the like. The esters include those esters which are readily metabolized in the body to form a carboxy state.

Esters at the 4-position of Compounds (I) and (I') refer to compounds which have an esterified structure at the 4-position moiety as shown in the formula as follows:

[Formula 45]



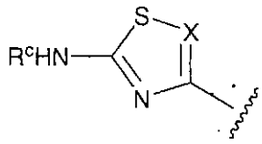
wherein A and T is as defined in item 1), and Rb is an ester residue such as a carboxylic protecting group and the like, and P- is a counterion such as halogen. Such esters include those esters which are readily metabolized to form a carboxylic state.

The above mentioned carboxylic protecting groups include lower alkyl (for example, methyl, ethyl, t-butyl), optionally substituted aralkyl (for example, benzyl, benzhydryl, phenethyl, p-methoxybenzyl, p-nitrobenzyl), silyl group (t-butyldimethylsilyl, diphenyl t-butylsilyl) and the like.

[0067]

Compounds protected at the amino of the thiazol or thiadiazole ring of the 7-position side chain of Compounds (I) or (I') refer to compounds in which the thiazol or thiadiazol rings are a ring as shown in the formula:

[Formula 46]



wherein X is as defined in item 1, and R^c refers to an amino protecting group. Such amino protecting groups include groups which are readily metabolized in the body to form amino. Such amino protecting groups include lower alkoxycarbonyl (for example, t-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl), optionally substituted aralkanoyl (for example, p-nitrobenzoyl), acyl (for example, formyl, chloroacetyl) and the like.

[0068]

Pharmaceutically acceptable salts of Compounds (I) and (I') include, for example, salts or intramolecular salts formed with inorganic base, ammonia, organic base, inorganic acid, organic acid, basic amino acid, halogen ions and the like. Such inorganic base include alkali metal (Na, K and the like), alkali earth metal (Mg and the like), organic base includes procaine, 2-phenylethylbenzyl amine, dibenzylethylene diamine, ethanolamine, diethanolamine, trishydroxymethyl aminomethane, polyhydroxalkylamine, N-methyl glucosamine and the like. Inorganic acids include, for example, hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid and the like. Organic acids include, for example, p-toluene sulfonic acid, methane sulfonic acid, formic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, maleic acid and the like. Basic amino acids include, for example, lysine, arginine (ｱﾙｷﾞﾆﾝ), ornithine, histidine and the like.

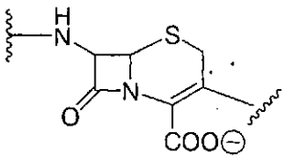
As used herein, "solvate" refers to a solvate with water or organic solvent (for example, methanol, ethanol, isopropyl alcohol, acetone), and preferably hydrate.

[0069]

The Compounds (I) and (I') of the present invention are not limited to particular isomers but include any possible isomers and racemates as exemplified as follows:

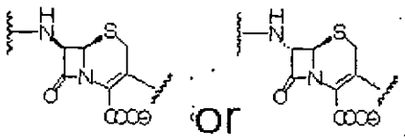
In Compounds (I) and (I'):

[Formula 47]



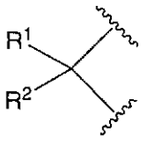
includes

[Formula 48]



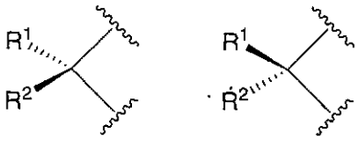
In E of Compounds (I) and (I'),

[Formula 49]



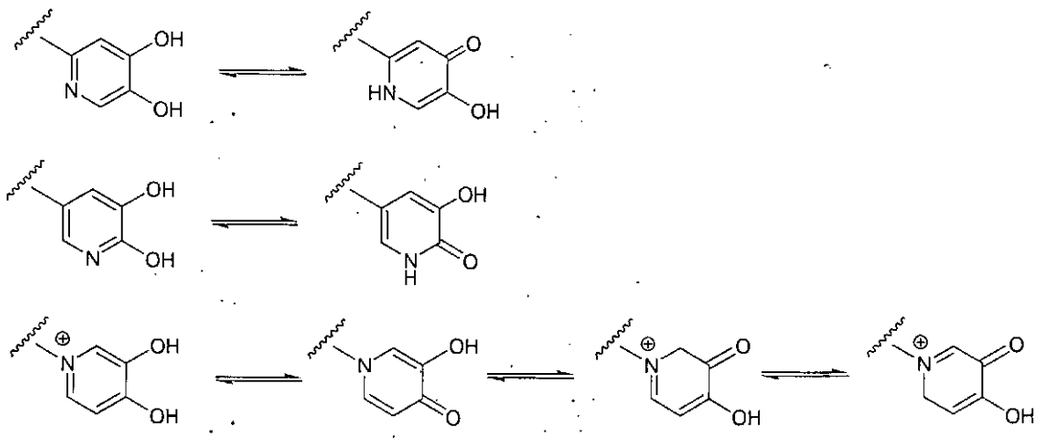
includes

[Formula 50]



Furthermore, Formula (I') includes the following isomers:

[Formula 51]



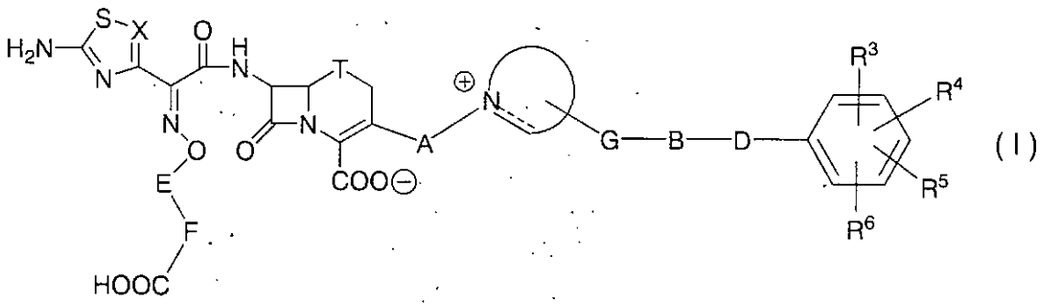
, wherein -OH group may form a salt with a counter cation (for example, Na^+, K^+, Li^+ and the like).

[0070]

The compounds of the present invention are preferably those compounds as specifically shown as follows:

Formula (I):

[Formula 52]



(I)

Preferable embodiments of Formula (I) are as follows:

1) Compounds wherein T is S (hereinafter T is s1)

[0071]

2) Compounds wherein A is a lower alkylene or a lower alkenylene (hereinafter A is a1); compounds wherein A is $-CH_2-$ (hereinafter A is a2); compounds wherein A is $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ or $-CH=CH-CH_2-$ (hereinafter A is a3);

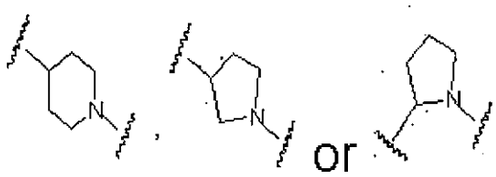
Preferably, A is a2 as described above.

[0072]

3) Compounds wherein B is a single bond (hereinafter B is b1)

compounds wherein B is

[Formula 53]



(hereinafter B is b2)

Preferably, B is b1.

[0073]

4) Compounds wherein D is a single bond or -CO- (hereinafter D is d1);

compounds wherein D is -NH-CO-, -N(CH_3)-CO-, -CO-NH-, -CO-N(CH_3)- or -NH-CO-NH-

(hereinafter D is d2)

more preferably, D is d2 as described above.

[0074]

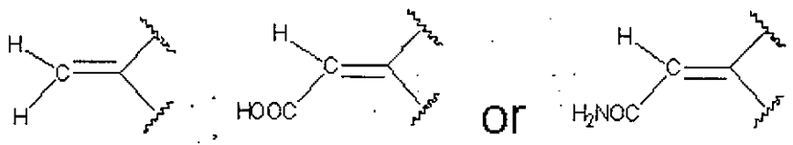
5) Compounds wherein E is -CH_2- (hereinafter E is e1);

compounds wherein E is -$CH(CH_3)$- (hereinafter E is e2);

compounds wherein E is -$C(CH_3)_3$- (hereinafter E is e3);

compounds wherein E is as follows:

[Formula 54]



More preferably, E is e2 or e3 as described above.

[0075]

6) Compounds wherein F is a single bond or phenylene (hereinafter F is f1)

[0076]

7) Compounds wherein G is a lower alkylene or lower alkenylene (hereinafter G is g1);

compounds wherein G is -CH_2-, -CH_2-CH_2-, or -CH_2-CH_2-CH_2- (hereinafter G is g2);

Compounds wherein G is -CH=CH- or -CH=CH-CH_2- (hereinafter G is g3);

Compounds wherein G is a single bond (hereinafter G is g4)

compounds wherein G is $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH(^iPr)-$ or $-CH_2-CH(Ph)-$ (wherein iPr refers to isopropyl group, PH refers to a phenyl group) (hereinafter G is g5).

More preferably, G is g2 above.

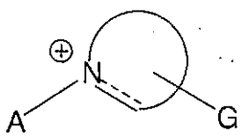
[0077]

8)Compounds wherein X i CH, C-Cl or X (hereinafter X is x1).

[0078]

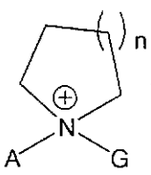
9)Compounds wherein the formula:

[Formula 55]



is the formula:

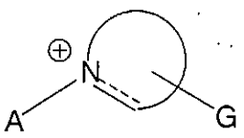
[Formula 56]



(wherein n is an integer of 1 to 5, and A and G is as defined above) (hereinafter h1).;

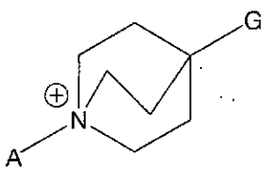
compounds wherein the formula:

[Formula 57]



is the formula:

[Formula 58]:



wherein A and G are as defined above (hereinafter h2).

[0079]

10) Compounds wherein R^3 and R^4 are -OH, and R^5 and R^6 are hydrogen, hereinafter i1);

compounds wherein R^3 and R^4 are -OH, and R^5 is hydrogen and R^6 is halogen (hereinafter i2);

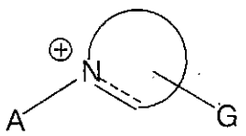
compounds wherein R^3 and R^4 are -OH, and R^5 and R^6 are halogen (hereinafter i3);

More preferably, R^3, R^4, R^5 and R^6 are i2 mentioned above.

[0080]

Further preferable embodiments of Compound (I) are those in which the combination of T, A, B, D, E, F G, X and the formula:

[Formula 59]



and R^3, R^4, R^5 and R^6 are as follows:

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

x1, h2, i2),(s1, a1, b1, d1, e2, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a1, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a1, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a1, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a1, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a1, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a1, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h2, i3),(s1, a1, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a1, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a1, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a1, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a1, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a1, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a1, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a1, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a1, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a1, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a1, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a1, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a1, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a1, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a1, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a1, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a1, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a1, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a1, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a1, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a1, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a1, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a1, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a1, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a1, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a1, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a1, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a1, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a1, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a1, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i3),(s1, a1, b1, d1, e4, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a1, b1, d1, e4, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a1, b1, d1, e4, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a1, b1, d1, e4, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a1, b1, d1, e4, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a1, b1, d1, e4, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a1, b1, d1, e4, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a1, b1, d1, e4, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a1, b1, d1, e4, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a1, b1, d1, e4, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a1, b1, d1, e4, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a1, b1, d1, e4, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a1, b1, d1, e4, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a1, b1, d1, e4, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a1, b1, d1, e4, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a1, b1, d1, e4, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a1, b1, d1, e4, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a1, b1, d1, e4, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a1, b1, d1, e4, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a1, b1, d1, e4, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a1, b1, d1, e4, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a1, b1, d1, e4, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a1, b1, d1, e4, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a1, b1, d1, e4, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a1, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a1, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a1, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a1, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a1, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a1, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h2, i3),(s1, a1, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i1),

[0081]

(s1, a1, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a1, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a1, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a1, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a1, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a1, b1, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a1, b1, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a1, b1, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a1, b1, d2, e1, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a1, b1, d2, e1, f1,

g2, x1, h2, i2),(s1, a1, b1, d2, e1, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a1, b1, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a1, b1, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a1, b1, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a1, b1, d2, e1, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a1, b1, d2, e1, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a1, b1, d2, e1, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a1, b1, d2, e1, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a1, b1, d2, e1, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a1, b1, d2, e1, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a1, b1, d2, e1, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a1, b1, d2, e1, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a1, b1, d2, e1, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a1, b1, d2, e1, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a1, b1, d2, e1, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a1, b1, d2, e1, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a1, b1, d2, e1, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a1, b1, d2, e1, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a1, b1, d2, e1, f1, g5, x1, h2, i3),(s1, a1, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a1, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a1, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a1, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a1, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a1, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a1, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a1, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a1, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a1, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a1, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a1, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a1, b1, d2, e2, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a1, b1, d2, e2, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a1, b1, d2, e2, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a1, b1, d2, e2, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a1, b1, d2, e2, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a1, b1, d2, e2, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a1, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a1, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a1, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a1, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a1, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a1, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a1, b1, d2, e2, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a1, b1, d2, e2, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a1, b1, d2, e2, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a1, b1, d2, e2, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a1, b1, d2, e2, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a1, b1, d2, e2, f1, g5, x1, h2, i3),(s1, a1, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a1, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a1, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a1, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a1, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a1, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a1, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a1, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a1, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a1, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a1, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a1, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a1, b1, d2, e3, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a1, b1, d2, e3, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a1, b1, d2, e3, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a1, b1, d2, e3, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a1, b1, d2, e3, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a1, b1, d2, e3, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a1, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a1, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a1, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a1, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a1, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a1, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a1, b1, d2, e3, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a1, b1, d2, e3, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a1, b1, d2, e3, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a1, b1, d2, e3, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a1, b1, d2, e3, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a1, b1, d2, e3, f1, g5, x1, h2, i3),(s1, a1, b1, d2, e4, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a1, b1, d2, e4, f1, g1, x1, h1, i2),(s1,

a1, b1, d2, e4, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a1, b1, d2, e4, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a1, b1, d2, e4, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a1, b1, d2, e4, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a1, b1, d2, e4, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a1, b1, d2, e4, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a1, b1, d2, e4, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a1, b1, d2, e4, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a1, b1, d2, e4, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a1, b1, d2, e4, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a1, b1, d2, e4, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a1, b1, d2, e4, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a1, b1, d2, e4, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a1, b1, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a1, b1, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a1, b1, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a1, b1, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a1, b1, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a1, b1, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a1, b1, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a1, b1, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a1, b1, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a1, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a1, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a1, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a1, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a1, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a1, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i3),

[0082]

(s1, a1, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d1, e1, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d1, e1, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d1, e1, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d1, e1, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d1, e1, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d1, e1, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d1, e1, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d1, e1, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d1, e1, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d1, e1, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d1, e1, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d1, e1, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d1, e1, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d1, e1, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d1, e1, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d1, e1, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d1, e1, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d1, e1, f1, g5, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d1, e2, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d1, e2, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d1, e2, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d1, e2, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d1, e2, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d1, e2, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d1, e2, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d1, e2, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d1, e2, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d1, e2, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d1, e2, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d1, e2, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d1, e2, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d1, e2, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d1, e2, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d1, e2, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d1, e2, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d1, e2, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d1, e2, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d1, e2, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a1, b2,

d1, e2, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d1, e2, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d1, e2, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d1, e2, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d1, e2, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d1, e2, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d1, e2, f1, g5, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d1, e3, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d1, e3, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d1, e3, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d1, e3, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d1, e3, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d1, e3, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d1, e4, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d1, e4, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d1, e4, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d1, e4, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d1, e4, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d1, e4, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d1, e4, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d1, e4, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d1, e4, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d1, e4, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d1, e4, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d1, e4, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d1, e4, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d1, e4, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d1, e4, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d1, e4, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d1, e4, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d1, e4, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d1, e4, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d1, e4, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d1, e4, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d1, e4, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d1, e4, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d1, e4, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d1, e4, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d1, e4, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d1, e4, f1, g5, x1, h2, i3),

[0083]

(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a1,

b2, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d2, e1, f1, g5, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d2, e2, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d2, e2, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d2, e2, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d2, e2, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d2, e2, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d2, e2, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d2, e2, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d2, e2, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d2, e2, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d2, e2, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d2, e2, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d2, e2, f1, g5, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d2, e3, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d2, e3, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d2, e3, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d2, e3, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d2, e3, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d2, e3, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d2, e3, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d2, e3, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d2, e3, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d2, e3, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d2, e3, f1, g5,

x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d2, e3, f1, g5, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d2, e4, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d2, e4, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d2, e4, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d2, e4, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d2, e4, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d2, e4, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d2, e4, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d2, e4, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d2, e4, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d2, e4, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d2, e4, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d2, e4, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a1, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a1, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a1, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a1, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a1, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a1, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i3),

[0084]

(s1, a2, b1, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d1, e1, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d1, e1, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d1, e1, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d1, e1, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d1, e1, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d1, e1, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d1, e1, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d1, e1, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d1, e1, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d1, e1, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d1, e1, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d1, e1, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d1, e1, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d1, e1, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d1, e1, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d1, e1, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d1, e1, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d1, e1, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d1, e1, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d1, e1, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d1, e1, f1, g5, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d1, e2, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d1, e2, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d1, e2, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d1, e2, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d1, e2, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d1, e2, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d1, e2, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d1, e2, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d1, e2, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d1, e2, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d1, e2, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d1, e2, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d1, e2, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d1, e2, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d1, e2, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d1, e2,

f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d1, e2, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d1, e2, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d1, e2, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d1, e2, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d1, e2, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d1, e2, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d1, e2, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d1, e2, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h2, i3),

[0085]

(s1, a2, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d2, e1, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d2, e1, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d2, e1, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d2, e1, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d2, e1, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d2, e1, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d2, e1, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d2, e1, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d2, e1, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d2, e1, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d2, e1, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d2, e1, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d2, e1, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d2, e1, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d2, e1, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d2, e1, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d2, e1, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d2, e1, f1, g5, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g5, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d2, e3, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d2, e3, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d2, e3, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d2, e3, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d2, e3, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d2, e3, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d2, e3,

f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d2, e3, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d2, e3, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d2, e3, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d2, e3, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d2, e3, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d2, e3, f1, g5, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d2, e4, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d2, e4, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d2, e4, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d2, e4, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d2, e4, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d2, e4, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d2, e4, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d2, e4, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d2, e4, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d2, e4, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d2, e4, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d2, e4, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d2, e4, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d2, e4, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d2, e4, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i3),

[0086]

(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d1, e1, f1, g5, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d1, e2, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d1, e2, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d1, e2, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d1, e2, f1, g1, x1, h2, i1);(s1, a2, b2, d1, e2, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d1, e2, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d1, e2, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d1, e2, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a2, b2,

d1, e2, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d1, e2, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d1, e2, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d1, e2, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d1, e2, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d1, e2, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d1, e2, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d1, e2, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d1, e2, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d1, e2, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d1, e2, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d1, e2, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d1, e2, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d1, e2, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d1, e2, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d1, e2, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d1, e2, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d1, e2, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d1, e2, f1, g5, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d1, e3, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d1, e3, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d1, e3, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d1, e3, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d1, e3, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d1, e3, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d1, e4, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d1, e4, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d1, e4, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d1, e4, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d1, e4, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d1, e4, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d1, e4, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d1, e4, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d1, e4, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d1, e4, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d1, e4, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d1, e4, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d1, e4, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d1, e4, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d1, e4, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d1, e4, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d1, e4, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d1, e4, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d1, e4, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d1, e4, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d1, e4, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d1, e4, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d1, e4, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d1, e4, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d1, e4,

f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d1, e4, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d1, e4, f1, g5, x1, h2, i3),

[0087]

(s1, a2, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d2, e1, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d2, e1, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d2, e1, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d2, e1, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d2, e1, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d2, e1, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d2, e1, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d2, e1, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d2, e1, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d2, e1, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d2, e1, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d2, e1, f1, g5, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d2, e2, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d2, e2, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d2, e2, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d2, e2, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d2, e2, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d2, e2, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d2, e2, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d2, e2, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d2, e2, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d2, e2, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d2, e2, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d2, e2, f1, g5, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d2, e3, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d2, e3, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a2, b2,

d2, e3, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d2, e3, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d2, e3, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d2, e3, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d2, e3, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d2, e3, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d2, e3, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d2, e3, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d2, e3, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d2, e3, f1, g5, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a2, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i3),

[0088]

(s1, a3, b1, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a3, b1, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d1, e1, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d1, e1, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d1, e1, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a3, b1, d1, e1, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d1, e1, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d1, e1, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d1, e1, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d1, e1, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d1, e1, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a3, b1, d1, e1, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d1, e1, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d1, e1, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d1, e1, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d1, e1, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d1, e1, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a3, b1, d1, e1, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d1, e1, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d1, e1, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d1, e1, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d1, e1, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d1, e1, f1, g5, x1, h2, i3),(s1, a3, b1, d1, e2, f1, g1, x1, h1, i1),(s1,

a3, b1, d1, e2, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d1, e2, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d1, e2, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d1, e2, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d1, e2, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a3, b1, d1, e2, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d1, e2, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d1, e2, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d1, e2, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d1, e2, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d1, e2, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a3, b1, d1, e2, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d1, e2, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d1, e2, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d1, e2, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d1, e2, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d1, e2, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a3, b1, d1, e2, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d1, e2, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d1, e2, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d1, e2, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d1, e2, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d1, e2, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a3, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h2, i3),(s1, a3, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a3, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a3, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a3, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a3, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i3),(s1, a3, b1, d1, e4, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d1, e4, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d1, e4, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d1, e4, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d1, e4, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d1, e4, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a3, b1, d1, e4, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d1, e4, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d1, e4, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d1, e4, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d1, e4, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d1, e4, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a3, b1, d1, e4, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d1, e4, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d1, e4, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d1, e4, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d1, e4, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d1, e4, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a3, b1, d1, e4, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d1, e4, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d1, e4, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d1, e4, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d1, e4, f1, g4,

x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d1, e4, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a3, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h2, i3),

[0089]

(s1, a3, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a3, b1, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d2, e1, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d2, e1, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d2, e1, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a3, b1, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d2, e1, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d2, e1, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d2, e1, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a3, b1, d2, e1, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d2, e1, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d2, e1, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d2, e1, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d2, e1, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d2, e1, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a3, b1, d2, e1, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d2, e1, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d2, e1, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d2, e1, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d2, e1, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d2, e1, f1, g5, x1, h2, i3),(s1, a3, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a3, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a3, b1, d2, e2, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d2, e2, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d2, e2, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d2, e2, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d2, e2, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d2, e2, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a3, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a3, b1, d2, e2, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d2, e2, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d2, e2, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d2, e2, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d2, e2, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d2, e2, f1, g5, x1, h2, i3),(s1, a3, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a3, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d2, e3,

f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a3, b1, d2, e3, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d2, e3, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d2, e3, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d2, e3, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d2, e3, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d2, e3, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a3, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a3, b1, d2, e3, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d2, e3, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d2, e3, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d2, e3, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d2, e3, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d2, e3, f1, g5, x1, h2, i3),(s1, a3, b1, d2, e4, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d2, e4, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d2, e4, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d2, e4, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d2, e4, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d2, e4, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a3, b1, d2, e4, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d2, e4, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d2, e4, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d2, e4, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d2, e4, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d2, e4, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a3, b1, d2, e4, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d2, e4, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d2, e4, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a3, b1, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a3, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a3, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a3, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a3, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a3, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a3, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i3),

[0090]

(s1, a3, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a3, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a3, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a3, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a3, b2, d1, e1, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d1, e1, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d1, e1, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d1, e1, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a3, b2, d1, e1, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d1, e1, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a3, b2, d1, e1, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d1, e1, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d1, e1, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d1, e1, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a3, b2, d1, e1, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d1, e1, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a3, b2, d1, e1, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d1, e1, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a3, b2,

d1, e1, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d1, e1, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a3, b2, d1, e1, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d1, e1, f1, g5, x1, h2, i3),(s1, a3, b2, d1, e2, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d1, e2, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d1, e2, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d1, e2, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a3, b2, d1, e2, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d1, e2, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a3, b2, d1, e2, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d1, e2, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d1, e2, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d1, e2, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a3, b2, d1, e2, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d1, e2, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a3, b2, d1, e2, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d1, e2, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d1, e2, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d1, e2, f1, g3, x1, h2, i1);(s1, a3, b2, d1, e2, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d1, e2, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a3, b2, d1, e2, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d1, e2, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d1, e2, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d1, e2, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a3, b2, d1, e2, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d1, e2, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a3, b2, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d1, e2, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a3, b2, d1, e2, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d1, e2, f1, g5, x1, h2, i3),(s1, a3, b2, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d1, e3, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a3, b2, d1, e3, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d1, e3, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a3, b2, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a3, b2, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a3, b2, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d1, e3, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a3, b2, d1, e3, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d1, e3, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a3, b2, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a3, b2, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a3, b2, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a3, b2, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i3),(s1, a3, b2, d1, e4, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d1, e4, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d1, e4, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d1, e4, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a3, b2, d1, e4, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d1, e4, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a3, b2, d1, e4, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d1, e4, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d1, e4, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d1, e4, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a3, b2, d1, e4, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d1, e4, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a3, b2, d1, e4, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d1, e4, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d1, e4, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d1, e4, f1, g3, x1, h2, i1);(s1, a3, b2, d1, e4, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d1, e4, f1, g3, x1, h2,

i3),(s1, a3, b2, d1, e4, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d1, e4, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d1, e4, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d1, e4, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a3, b2, d1, e4, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d1, e4, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a3, b2, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d1, e4, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a3, b2, d1, e4, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d1, e4, f1, g5, x1, h2, i3),

[0091]

(s1, a3, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a3, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a3, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a3, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a3, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a3, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a3, b2, d2, e1, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d2, e1, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d2, e1, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d2, e1, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a3, b2, d2, e1, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d2, e1, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a3, b2, d2, e1, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d2, e1, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d2, e1, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d2, e1, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a3, b2, d2, e1, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d2, e1, f1, g5, x1, h2, i3),(s1, a3, b2, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a3, b2, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a3, b2, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a3, b2, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a3, b2, d2, e2, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d2, e2, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d2, e2, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d2, e2, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a3, b2, d2, e2, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d2, e2, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a3, b2, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a3, b2, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a3, b2, d2, e2, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d2, e2, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d2, e2, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d2, e2, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a3, b2, d2, e2, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d2, e2, f1, g5, x1, h2, i3),(s1, a3, b2, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a3, b2, d2, e3, f1, g1,

x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a3, b2, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a3, b2, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a3, b2, d2, e3, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d2, e3, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d2, e3, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d2, e3, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a3, b2, d2, e3, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d2, e3, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a3, b2, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a3, b2, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a3, b2, d2, e3, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d2, e3, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d2, e3, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d2, e3, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a3, b2, d2, e3, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d2, e3, f1, g5, x1, h2, i3),(s1, a3, b2, d2, e4, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d2, e4, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d2, e4, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d2, e4, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a3, b2, d2, e4, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d2, e4, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a3, b2, d2, e4, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d2, e4, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d2, e4, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d2, e4, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a3, b2, d2, e4, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d2, e4, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a3, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i1),(s1, a3, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i3),(s1, a3, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a3, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a3, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i1),(s1, a3, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i2),(s1, a3, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i3),(s1, a3, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i1),(s1, a3, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i2),(s1, a3, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i3).

[0092]

Amongst the combinations above, particularly preferable combinations are as follows: (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i1),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i2),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i3),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i1),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i2),(s1, a2, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i3),(s1, a2, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h1,

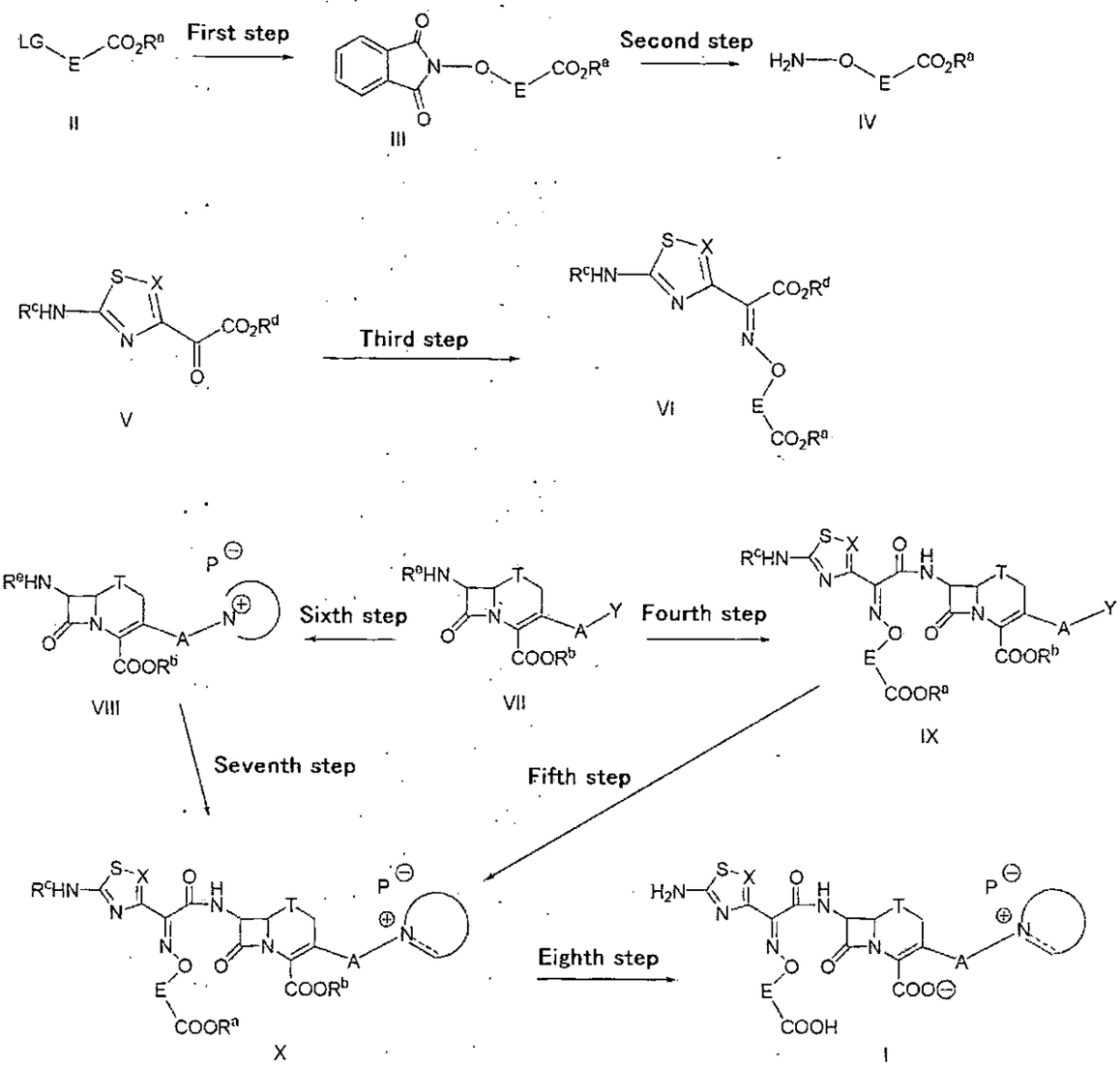
600070

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

[0093]

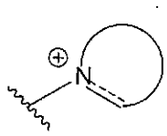
The compounds represented by formula (I) of the present invention can be manufactured, for example, by a general synthesis method described below.

[Formula 60]



(wherein, E, F, X, A, T, R^a, R^b, R^c, P^-, and

[Formula 61]



are defined as above; LG and Y are leaving groups (for example, hydroxy, halogen (Cl, Br, I), carbamoyloxy, acyloxy, methanesulfonyloxy, toluenesulfonyloxy that may be

substituted, *etc.*);R^d is hydrogen or a carboxy protecting group;R^e is hydrogen or a amino protecting group.)

[0094]

1) Raw Materials of the 7-Position Side Chain: Synthesis of Compound (IV)

The first step:

Compound (III) is obtained by a reaction with N-hydroxyphthalimide in the presence of Compound (II) (LG is hydroxy) and Mitsunobu reagent, or in the presence of Compound (II) (LG is another leaving group) and a base (such as sodium hydroxide, sodium methoxide).

An amount of N-hydroxyphthalimide used is generally 1-5 molar equivalents, preferably, 1-2 molar equivalents, relative to Compound (II).

Examples of reaction solvents include ethers (*e.g.,* dioxane, tetrahydrofuran, diethyl ether, tert-butyl methyl ether, diisopropyl ether), halogenated hydrocarbons (*e.g.,* dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride), hydrocarbons (*e.g.,* n-hexane, benzene, toluene), amides (*e.g.,* formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidone), and the like, and mixed solvents and the like thereof.

A reaction temperature is in a range of, generally, about -50-100°C, preferably about -40-50°C, and more preferably about -30-0°C.

[0095]

The second step:

N-Methylhydrazine or hydrazine was added and reacted to Compound (III) to provide Compound (IV).

An amount of N-methylhydrazine or hydrazine used is in a range of about 1-10 molar equivalents, preferably 1-5 molar equivalents, more preferably 1-2 molar equivalents, relative to Compound (III).

Examples of reaction solvents include ethers (*e.g.,* dioxane, tetrahydrofuran, diethyl ether, tert-butyl methyl ether, diisopropyl ether), esters (*e.g.,* ethyl formate, ethyl acetate, isopropyl acetate), halogenated hydrocarbons (*e.g.,* dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride), hydrocarbons (*e.g.,* n-hexane, benzene, toluene), alcohols (*e.g.,* methanol, ethanol, isopropanol), amides (*e.g.,* formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidone), ketones (*e.g.,* acetone, methyl ethyl ketone), nitriles (*e.g.,* MeCN, propionitrile), dimethylsulfoxide, water, and the like, and mixed solvents and the like thereof.

A reaction temperature is in a range of, generally, about 0-100°C, preferably about 0-50°C, more preferably about 10-30°C.

[0096]

The third step:

Compound (IV) is added and reacted to Compound (V), which is commercially available or obtained by a known method, to provide Compound (VI). (For example, it is described in *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol. 15, p. 6716-6732 (2007)).

N-Methylhydrazine or hydrazine is added and reacted to Compound (III) to provide Compound (IV).

Examples of reaction solvents include ethers (*e.g.,* dioxane, tetrahydrofuran, diethyl ether, tert-butyl methyl ether, diisopropyl ether), esters (*e.g.,* ethyl formate, ethyl acetate, isopropyl acetate), halogenated hydrocarbons (*e.g.,* dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride), hydrocarbons (*e.g.,* n-hexane, benzene, toluene), alcohols (*e.g.,* methanol, ethanol, isopropanol), amides (*e.g.,* formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide; N-methylpyrrolidone), ketones (*e.g.,* acetone, methyl ethyl ketone), nitriles (*e.g.,* MeCN, propionitrile), dimethylsulfoxide, water and the like, and mixed solvents and the like thereof.

A reaction temperature is in a range of, generall, about 0-100°C, preferably about 0-50°C, more preferably about 10-30°C.

[0097]

2) 7-Position Amidation and 3-Position Side Chain Formation; Synthesis of Compound (X)

The fourth step (7-position amidation reaction):

Compound (IX) is provided by reacting Compound (VI) and Compound (VII), which are commercially available or synthesized according to methods described in literature (*e.g.*, Japanese Laid-Open Publication No. 60-231684, Japanese Laid-Open Publication No. 62-149682, *etc.*). In this case, preferably, R^a and R^b are carboxy protecting groups, R^c is an amino protecting group, and R^d and R^e are hydrogen.

An amount of Compound (VI) used is in a range of, generally, about 1-5 moles, preferably 1-2 moles, relative to 1 mole of Compound (VII).

Examples of reaction solvents include ethers (*e.g.,* dioxane, tetrahydrofuran, diethyl ether, tert-butyl methyl ether, diisopropyl ether), esters (*e.g.,* ethyl formate, ethyl acetate, isopropyl acetate), halogenated hydrocarbons (*e.g.,* dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride), hydrocarbons (*e.g.,* n-hexane, benzene, toluene), amides (*e.g.,* formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidone),

ketones (*e.g.,* acetone, methyl ethyl ketone), nitriles (*e.g.,* MeCN, propionitrile), dimethylsulfoxide, water, and the like, and mixed solvents and the like thereof.

A reaction temperature is in a range of, generally, about -40-80°C, preferably about -20-50°C, more preferably about -10-30°C.

Furthermore, a compound of which T is SO in Compound (IX) can be provided by oxidizing a compound of which T is S in Compound (IX). Examples of oxidizing agents include m-chloroperbenzoic acid (m-CPBA), hydrogen peroxide, peracetic acid, and the like.

The above-described amidation reaction may be carried out after a carboxy moiety is converted to a reactive derivative (*e.g.,* inorganic base salt, organic base salt, acid halide, acid azide, acid anhydride, mixed acid anhydride, active amide, active ester, active thioester). Examples of such inorganic bases include alkali metals (*e.g.,* Na, K, *etc.*), alkaline-earth metals (*e.g.,* Ca, Mg), and the like. Examples of organic bases include trimethylamine, triethylamine, tert-butyldimethylamine, dibenzylmethylamine, benzyldimethylamine, N-methylmorpholine, diisopropylethylamine, and the like. Examples of acid halides include acid chlorides, acid bromides, and the like. Examples of mixed acid anhydrides include mixed acid anhydrides of mono-alkyl carbonate, mixed acid anhydrides of aliphatic carboxylic acid, mixed acid anhydrides of aromatic carboxylic acid, mixed acid anhydrides of organic sulfonic acid, and the like. Examples of active amides include amides with nitrogen-containing heterocyclic compound, and the like. Examples of active esters include organic phosphoric esters (*e.g.,* diethoxyphosphoric esters, diphenoxyphosphoric esters, and the like), *p*-nitrophenyl esters, 2,4-dinitrophenyl esters, cyanomethyl esters, and the like. Examples of active thioesters include esters with aromatic heterocyclic thiol compound (*e.g.,* 2-pyridylthiol esters), and the like. Furthermore, in the above-described reaction, a suitable condensing agent may be used as desired. For example, hydrochloric acid salt of 1-dimethylaminopropyl-3-ethylcarbodiimide (WSCD·HCl), N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, N,N'-carbonyldiimidazole, N,N'-thiocarbonyldiimidazole, N-ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydroquinoline, phosphorus oxychloride, alkoxyacetylene, 2-chloromethylpyridinium iodide, 2-fluoromethylpyridinium iodide, trifluoroacetic anhydride, and the like can be used as a condensing agent.

[0098]

The fifth step (3-position side chain forming reaction):

Compound (X) is provided by reacting Compound (IX) and a corresponding tertiary amine (*i.e.*, saturated or unsaturated and monocyclic heterocycle or condensed-ring heterocycle having at least one or more N atoms which may be substituted). In this case, preferably, R^a and R^b are carboxy protecting groups, and R^c is an amino protecting group.

An amount of a corresponding tertiary amine used is in a range of, generally, 1-5 moles, preferably 1-2 moles, relative to 1 mole of Compound (IX).

Examples of reaction solvents include ethers (*e.g.,* dioxane, tetrahydrofuran, diethyl ether, tert-butyl methyl ether, diisopropyl ether), esters (*e.g.,* ethyl formate, ethyl acetate, isopropyl acetate), halogenated hydrocarbons (*e.g.,* dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride), hydrocarbons (*e.g.,* n-hexane, benzene, toluene), amides (*e.g.,* formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidone), ketones (*e.g.,* acetone, methyl ethyl ketone), nitriles (*e.g.,* MeCN, propionitrile), dimethylsulfoxide, water, and the like, and mixed solvents and the like thereof.

A reaction temperature is in a range of, generally, -20-60°C, preferably -10-40°C, more preferably 0-20°C.

Furthermore, a compound of which T is SO in Compound (X) can be provided by reducing the compound of which T is SO in Compound (X). Examples of reducing agents include potassium iodide - acetyl chloride, and the like.

[0099]

3) 3-position side chain formation and 7-position amidation; Synthesis of Compound (X)

The Sixth Step (3-position side chain forming reaction):

Compound (VIII) is provided by reacting Compound (VII) with a corresponding tertiary amine (*i.e.*, saturated or unsaturated and monocyclic heterocycle or condensed-ring heterocycle having at least one or more N atoms which may be substituted). In this case, preferably, R^b is a carboxy protecting group, and R^e is an amino protecting group.

An amount of a corresponding tertiary amine used is in a range of, generally, 1-5 moles, preferably 1-2 moles, relative to 1 mole of Compound (VIII).

Examples of reaction solvents include ethers (*e.g.,* dioxane, tetrahydrofuran, diethyl ether, tert-butyl methyl ether, diisopropyl ether), esters (*e.g.,* ethyl formate, ethyl acetate, isopropyl acetate), halogenated hydrocarbons (*e.g.,* dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride), hydrocarbons (*e.g.,* n-hexane, benzene, toluene), amides (*e.g.,* formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidone),

ketones (*e.g.,* acetone, methyl ethyl ketone), nitriles (*e.g.,* MeCN, propionitrile), dimethylsulfoxide, water, and the like, and mixed solvents and the like thereof.

A reaction temperature is in a range of, generally, -20-60°C, preferably -10-40°C, more preferably 0-20°C.

[0100]

The Seventh Step (7-position amidation reaction):

Compound (X) is provided by reacting Compound (VIII) and Compound (VI). In this case, preferably, R^a and R^b are carboxy protecting groups, R^c is an amino protecting group, R^d and R^e are hydrogen.

An amount of Compound (VI) used is in a range of, generally, about 1-5 moles, preferably 1-2 moles, relative to 1 mole of Compound (VIII).

Examples of reaction solvents include ethers (*e.g.,* dioxane, tetrahydrofuran, diethyl ether, tert-butyl methyl ether, diisopropyl ether), esters (*e.g.,* ethyl formate, ethyl acetate, isopropyl acetate), halogenated hydrocarbons (*e.g.,* dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride), hydrocarbons (*e.g.,* n-hexane, benzene, toluene), amides (*e.g.,* formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidone), ketones (*e.g.,* acetone, methyl ethyl ketone), nitriles (*e.g.,* MeCN, propionitrile), dimethylsulfoxide, and the like, and mixed solvents and the like thereof.

A reaction temperature is in a range of, generally, about -40-80°C, preferably about -20-50°C, more preferably about -10-30°C.

The above-described amidation reaction may be carried out after a carboxy moiety is converted to a reactive derivative (*e.g.,* inorganic base salt, organic base salt, acid halide, acid azide, acid anhydride, mixed acid anhydride, active amide, active ester, active thioester). Examples of such inorganic bases include alkali metal (*e.g.,* Na, K, and the like), alkali earth metal (*e.g.,* Ca, Mg). Examples of organic bases include trimethylamine, triethylamine, tert-butyldimethylamine, dibenzylmethylamine, benzyldimethylamine, N-methylmorpholine, diisopropylethylamine, and the like. Examples of acid halides include acid chlorides, acid bromides, and the like. Examples of mixed acid anhydrides include mixed acid anhydrides of mono-alkyl carbonate, mixed acid anhydrides of aliphatic carboxylic acid, mixed acid anhydrides of aromatic carboxylic acid, mixed acid anhydrides of organic sulfonic acid, and the like. Examples of active amides include amides with nitrogen-containing heterocyclic compound, and the like. Examples of active esters include organic phosphoric esters (*e.g.,* diethoxyphosphoric ester, diphenoxyphosphoric ester, and the like), *p*-nitrophenyl ester, 2,4-dinitrophenyl ester, cyanomethyl ester, and

the like. Examples of active thioesters include esters with aromatic heterocyclic thiol compound (*e.g.,* 2-pyridylthiol esters), and the like. Furthermore, in the above-described reaction, a suitable condensing agent may be used as desired. For example, hydrochloric acid salt of 1-dimethylaminopropyl-3-ethylcarbodiimide (WSCD·HCl), N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, N,N'-carbonyldiimidazole, N,N'-thiocarbonyldiimidazole, N-ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydroquinoline, phosphorus oxychloride, alkoxyacetylene, 2-chloromethylpyridinium iodide, 2-fluoromethylpyridinium iodide, trifluoroacetic anhydride, and the like can be used as a condensing agent.

Furthermore, a compound of which T is SO in Compound (X) is obtained by reducing the compound of which T is SO in Compound (X). Examples of reducing agents include potassium iodide - acetyl chloride, and the like.

[0101]

4) Deprotection Reaction

The Eighth Step:

Compound (I) is provided by subjecting Compound (X) to a deprotection reaction with a method well-known to those skilled in the art.

Examples of reaction solvents include ethers (*e.g.,* anisole, dioxane, tetrahydrofuran, diethyl ether, tert-butyl methyl ether, diisopropyl ether), esters (*e.g.,* ethyl formate, ethyl acetate, *n*-butyl acetate), halogenated hydrocarbons (*e.g.,* dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride), hydrocarbons (*e.g.,* n-hexane, benzene, toluene), amides (*e.g.,* formamide; N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidone), ketones (*e.g.,* acetone, methyl ethyl ketone), nitriles (*e.g.,* MeCN, propionitrile), nitoros (*e.g.*, nitromethane, nitroethane, nitrobenzene), dimethylsulfoxide, water, and the like. These solvents may be used alone or in a combination using two or more of such solvents.

A reaction temperature is in a range of, generally, about -30-100°C, preferably about 0-50°C, more preferably about 0-10°C.

As a catalyst, Lewis acid (*e.g.,* $AlCl_3$, $SnCl_4$, $TiCl_4$), protonic acid (*e.g.,* HCl, HBr, H_2SO_4, HCOOH), and the like can be used.

The obtained Compound (I) is further chemically modified, and thereby an ester, or a compound of which an amino on the thiazole ring at the 7-position thereof is protected, or a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof can be synthesized.

[0102]

000078

The compounds of the present invention have s wide antimicrobial activity spectrum, and may be used for prevention or therapy against a variety of diseases caused by causative bacteria in a variety of mammals including humans, for example, airway infectious diseases, urinary system infectious diseases, resipiratory system infectious diseases, sepsis,. nephritis,cholecystitis, oral cavity infectious diseases, endocarditis, pneumonia, bone marrow membrane myelitis, otitis media, enteritis, empyema, wound infectious diseases, opportunistic infection and the like.

[0103]

The compounds of the present invention are effective in particular against Gram negative bacteria, preferably, Gram negative bacteria of enterobacteria (E. coli, Klebsiella, Serratia, Enterobacter, Citrobacter, Morganella, Providentia, Proteus and the like), Gram negative bacteria colonized in resipiratory system (Haemophillus, Moraxella and the like), and Gram negative bacteria of glucose non fermentation (Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas other than P. aeruginosa, Stenotrophomonas, Burkholdelia, Acinetobacter and the like). Classes A, B, C and D beta-lactamase produced by these Gram negative bacteria are extremely stable against metallo-beta-lactamase belonging to Class B including in particular IMP type, VIM type, L-1 type and the like, as such, these are effective against a variety of beta-lactam drug resistant Gram negative bacteria including Cephem and Carbapenem. Moreover, the compounds of the present invention has antimicrobial activity against Gram positive bacteria including methicillin resistant staphylococcus aureus (MRSA), penicilline resistant Staphylococcus pneumoniae, and the like. Still more preferable compounds have features such as blood concentration in which such is highly bioavailable, long duration of effects, and /or significant tissue migration. More preferable compounds are safe in terms of side effects. More preferable compounds have high water solubility, and thus preferable as an injecting drug, in particular.

[0104]

Compounds (I) may be administered parenterally or orally as an injection agent, capsules, tablets, and granules, and preferably, administered as an injecting agent. Amounts to be administered may be usually, per 1 kg of body weight of a patient or animal, about 0.1-100mg/day, preferably, about 0.5-50 mg/day, if desired, divided into 2-4 times per day. Carriers when used as an injection agent is for example, distilled water, saline and the like, and further base and the like may be used for pH adjustment. When used as capsules, granules, tablets, carriers may be known exhipients (for example,

starch, lactose, sucrose, calcium carbonate, calcium phosphate and the like), binders (for example, starch, acacia gum, carboxymethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, crystalline cellulose, and the like), lubricants (for example, magnesium stearate, talc and the like), and the like.

[0105]

Hereinafter, the present invention is described in more detail with working examples and experimental examples. However, the present invention is not limited to them.

In Examples, the meaning of each abbreviation is as described below.

AcOEt: ethyl acetate

THF: tetrahydrofuran

DMF: N,N-dimethylformamide

PMB-Cl: para-methoxybenzylchloride

i-Pr_2O: diisopropyl ether

MeOH: methyl alcohol

NaOH: sodium hydroxide

Et_3N: triethylamine

MsCl: methanesulfonylchloride

$MgSO_4$: magnesium sulfate

AcCl: acetylchloride

$AlCl_3$: aluminum chloride

ODS: octadodecylsilyl

MeCN: acetonitrile

DMA: dimethylacetamide

AcOi-Pr: isopropyl acetate

$NaHSO_3$: sodium hydrogen sulfite

$NaHSO_4$: sodium hydrogen sulfate

TFA: trifluoroacetic acid

WSCD·HCl: hydrochloric acid salt of N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide

Me: methyl

Et: ethyl

Pr: propyl

Ph: phenyl

PMB: para-methoxybenzyl

t-Bu: tert-butyl

i-Pr: isopropyl

Boc: tert-butoxycarbonyl

BH: benzhydryl

Ms: methanesulfonyl

Trt: trityl

TBS: tert-butyldimethylsilyl

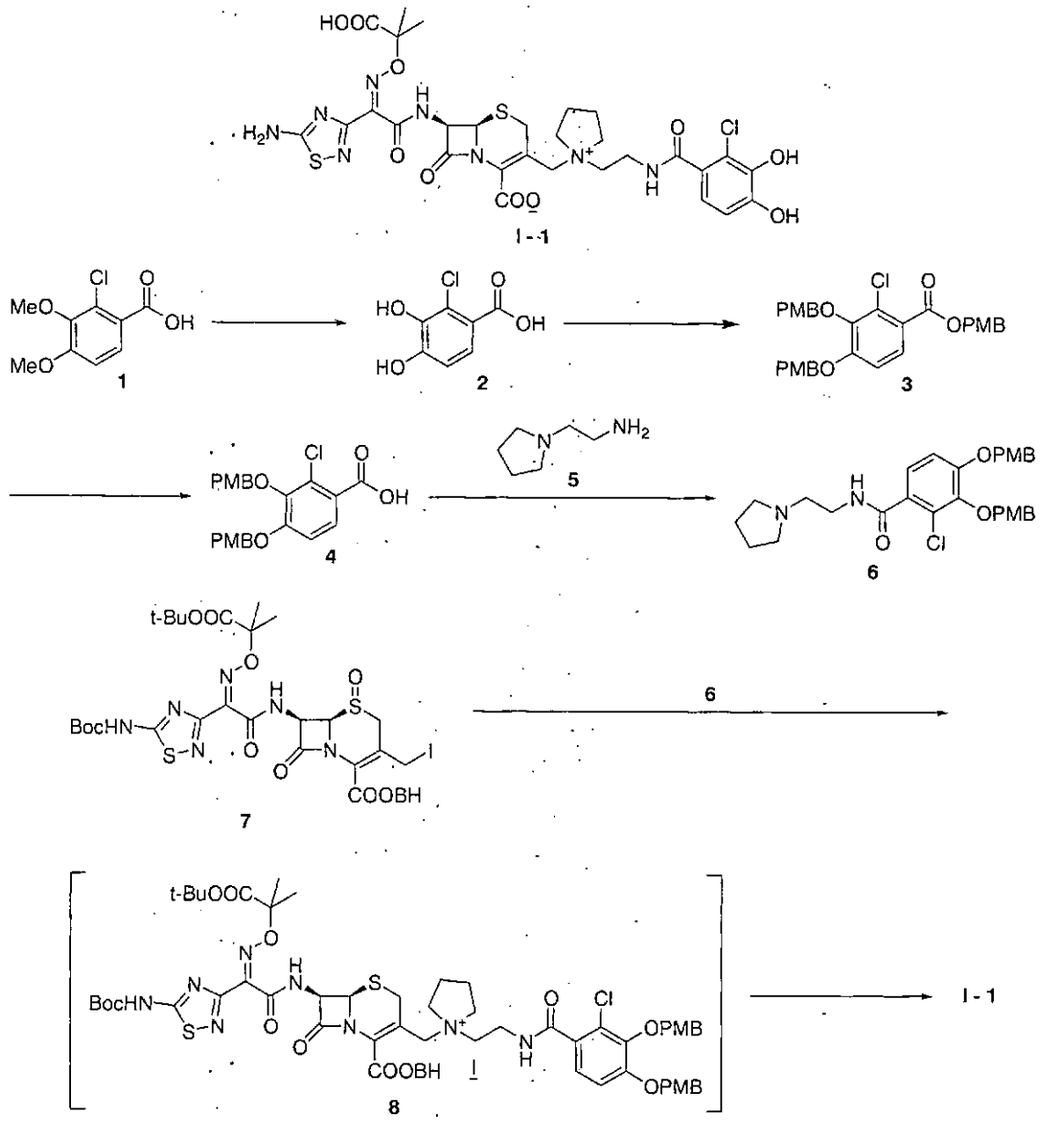
Bn: benzyl

[0106]

Example 1

Synthesis of Compound (I-1)

[Formula 62]



Step (1) Compound 1 → Compound 2

A suspension of Compound 1 (10.83 g, 50 mmol) in dichloromethane (100 mL) was cooled to 0°C, and then BBr_3 (18.91 ml, 200 mmol) was added drop-wise thereto over 15 minutes. It was stirred at 0°C for 15 minutes and then at room temperature for 3 hours. The reaction mixture was poured into 2M hydrochloric acid containing ice, followed by adding AcOEt and THF thereto, and then dichloromethane was evaporated under reduced pressure, subsequently separating the solution. The organic layer was washed with water two times, washed with saturated brine, and then dried over $MgSO_4$. $MgSO_4$ was

removed by filtration, and then concentration and drying *in vacuo* yielded Compound 2 as a pale orange powder (5.46g, 58% yield).

Compound 2:

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) □(delta): 6.78 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.28 (1H, br), 10.38 (1H, br), 12.56 (1H, br).

Step (2) Compound 2 → Compound 3

To a solution of Compound 2 (5.43 g, 28.8 mmol) in DMF (58 mL) was added K_2CO_3 (13.93 g, 101 mmol), PMB-Cl (15.69 ml, 115 mmol), and sodium iodide (4.32 g, 28.8 mmol) in turn, followed by stirring at 70°C for 3 hours. The reaction solution was cooled to room temperature, and then poured into water and AcOEt. At this time, because solid was precipitated, i-Pr_2O was added thereto, and thus the solid was fully precipitated. The solid was filtrated, washed with water, washed with i-Pr_2O, and then air-dried to yield Compound 3 as a pale orange solid (13.5 g, 86% yield).

Compound 3:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 3.80 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.93 (2H, s), 5.08 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.81-6.92 (7H, m), 7.32-7.40 (6H, m), 7.63 (1H, d, J = 9.0 Hz).

Step (3): Compound 3 → Compound 4

To a solution of Compound 3 (13.53 g, 24.64 mmol) in MeOH (100 mL) and THF (100 mL) was added aqueous 2M NaOH solution (37.0 ml, 73.9 mmol), followed by stirring at 70°C for 80 minutes. After the reaction solution was cooled to room temperature, THF and MeOH were evaporated under reduced pressure, and then AcOEt, 2M hydrochloric acid, and water were added thereto. As a result, solid was precipitated. The solid was filtrated and then air-dried to yield Compound 4 as a white solid (8.58 g, 81% yield).

Compound 4:

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) □(delta): 3.75 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.88 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.99 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.23 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.8 Hz).

Step (4): Compound 4 → Compound 6

To a solution of Compound 4 (0.858 g, 2 mmol) in DMA(10 mL) was added Et_3N (0.36 ml, 2.6 mmol), followed by cooling to -15°C, and then MsCl (0.187 ml, 2.4 mmol) was added, subsequently further stirring at -15°C for 1 hour. Compound 5 (0.507 ml, 4 mmol) was added thereto, followed by stirring for 1 hour at -15°C. To the reaction solution was added aqueous 5% sodium hydrogen carbonate solution and AcOEt, and then the solution was separated. After one-time extraction from the aqueous layer with AcOEt, the organic

layer was washed with water, and then washed with saturated brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$, subsequently $MgSO_4$ was removed by filtration, and then concentrated. To the residue AcOi-Pr was added, and then the precipitated solid was filtrated, dried *in vacuo* to yield Compound 6 as a white solid (0.708 g, 67% yield).

Compound 6:

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) □(delta): 1.65-1.68 (4H, m), 2.44-2.56 (4H, m), 3.26-3.34 (4H, m), 3.74 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.87 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.97 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.22 (1H, t, J = 5.7 Hz).

Step (5): Compound 7 → Compound (I-1)

To Compound 7 (0.935 g, 1 mmol) and Compound 6 (0.525 g, 1 mmol) DMF (3 mL) was added to dissolve them, followed by stirring at room temperature for 4 hours. DMF (3 mL) was further added thereto, followed by cooling to -40°C, and then potassium iodide (1.16 g, 7 mmol) and AcCl (0.285 ml, 4 mmol) were added thereto, subsequently stirring at 0°C for 2 hours. The reaction solution was poured into ice water and AcOEt, and then the solution was separated. After one-time extraction from the aqueous layer with AcOEt, the organic layer was washed with water, and then washed with saturated brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$, subsequently $MgSO_4$ was removed by filtration, and then concentration and subsequent drying *in vacuo* yielded Compound 8 as a brown oil. This was used for the next reaction without purification.

The whole amount of Compound 8 obtained was dissolved in dichloromethane (15 ml), followed by cooling to -40°C, and then anisole (1.09 ml, 10.00 mmol) and 2M $AlCl_3$-nitromethane solution (5.00 ml, 10 mmol) were added thereto in turn, subsequently stirring at 0°C for 90 minutes. To the reaction solution was added 2M hydrochloric acid, MeCN, i-Pr_2O, and hexane that had been cooled to 0°C, subsequenthently stirring for a while. As a result, insolubles appeared. The supernatant and the insolubles were separated, after the solution of the supernatant was separated, the aqueous layer was combined with the insolubles. 2M hydrochloric acid and MeCN were added thereto, and thus the insolubles were dissolved. HP resin was added thereto, and then MeCN was evaporated under reduced pressure. The resulting mixed solution was purified by HP and ODS chromatography. The resulting solution of the title compound was concentrated *in vacuo*, and then lyophilized to yield Compound (I-1) as a white powder (246 mg, 33% yield).

Compound (I-1):

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) □(delta): 1.47 (6H, s), 1.99-2.09 (4H, m), 3.37-3.51 (8H, m), 3.76-3.80 (2H, m), 3.91 (1H, d, J = 14.1 Hz), 5.08 (1H, d, J = 13.2 Hz), 5.15 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.72 (1H, dd, J = 5.1,8.3 Hz), 6.78 (2H, s), 8.21 (2H, m), 8.43 (1H, br), 9.51 (1H, d, J = 8.1 Hz).

Elementary analysis for $C_{29}H_{33}ClN_8O_{10}S_2 \cdot 3.6H_2O$

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

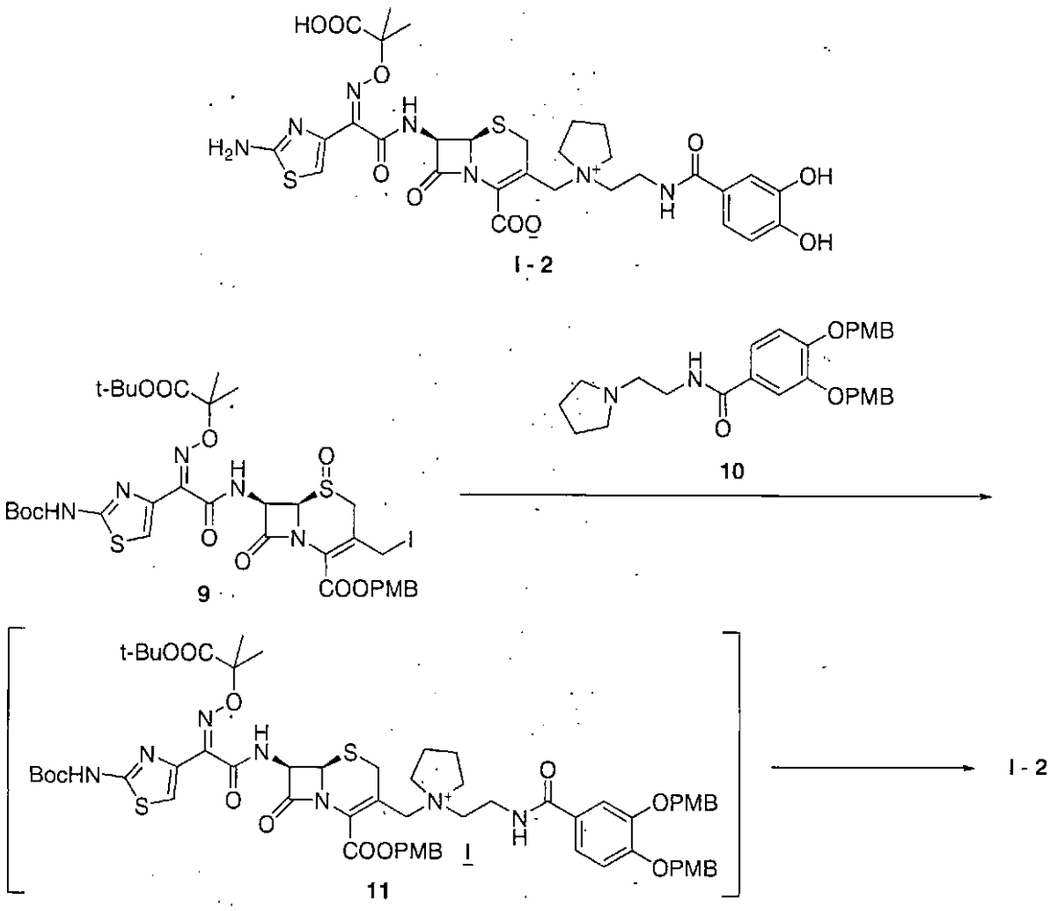
Found.: C, 42.55; H, 4.80; Cl, 4.16; N, 13.72; S, 7.62 (%)

[0107]

Example 2

Synthesis of Compound (I-2)

[Formula 63]



Step (1): Compound 9 → Compound (I-2)

To Compound 9 (3.55 g, 4 mmol) and Compound 10 (1.96 g, 4 mmol) was added DMF (10 mL) to dissolve them, followed by stirring at room temperature for 3.5 hours. DMF (20

mL) was further added thereto, followed by cooling to -40°C, and then potassium iodide (4.65 g, 28 mmol) and AcCl (1.14 ml, 16 mmol) were added thereto, subsequently stirring at 0°C for 1 hour. The reaction solution was poured into ice water and AcOEt, and then the solution was separated. After one-time extraction from the aqueous layer with AcOEt, the organic layer was washed with water, and then washed with saturated brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$, followed by $MgSO_4$ was removed by filtration, and then concentration and subsequent drying *in vacuo* yielded Compound 13 as a reddish brown oil. This was used for the next reaction without purification.

The whole amount of Compound 11 obtained was dissolved in dichloromethane (60 ml), followed by cooling to -40°C, and then anisole (4.37 ml, 40 mmol) and 2M $AlCl_3$-nitromethane solution (20.00 ml, 40.0 mmol) were added thereto in turn, subsequently stirring at 0°C for 40 minutes. While maintaining the reaction temperature at 0°C, i-Pr_2O was added to the reaction solution, and then 2M hydrochloric acid was added small-potion-wise thereto, subsequently stirring. As a result, insolubles appeared, and then the resulting insolubles gathered and agglomerated. After the supernatant was removed, i-Pr_2O was added to the mass of the insolubles, followed by washing the insolubles, and then the supernatant was discarded. This operation was repeated several times. Ice water and MeCN were added to the insolubles to dissolve, and then HP resin was added thereto, subsequently evaporating MeCN under reduced pressure. The resulting mixed solution was purified by HP and ODS chromatography. The resulting solution of the title compound was concentrated *in vacuo*, and subsequently lyophilized to yield Compound (I-2) as a pale yellow powder (0.65 g, 23% yield).

Compound (I-2):

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

Elementary analysis for $C_{30}H_{35}N_7O_{10}S_2 \cdot 4.9H_2O$

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

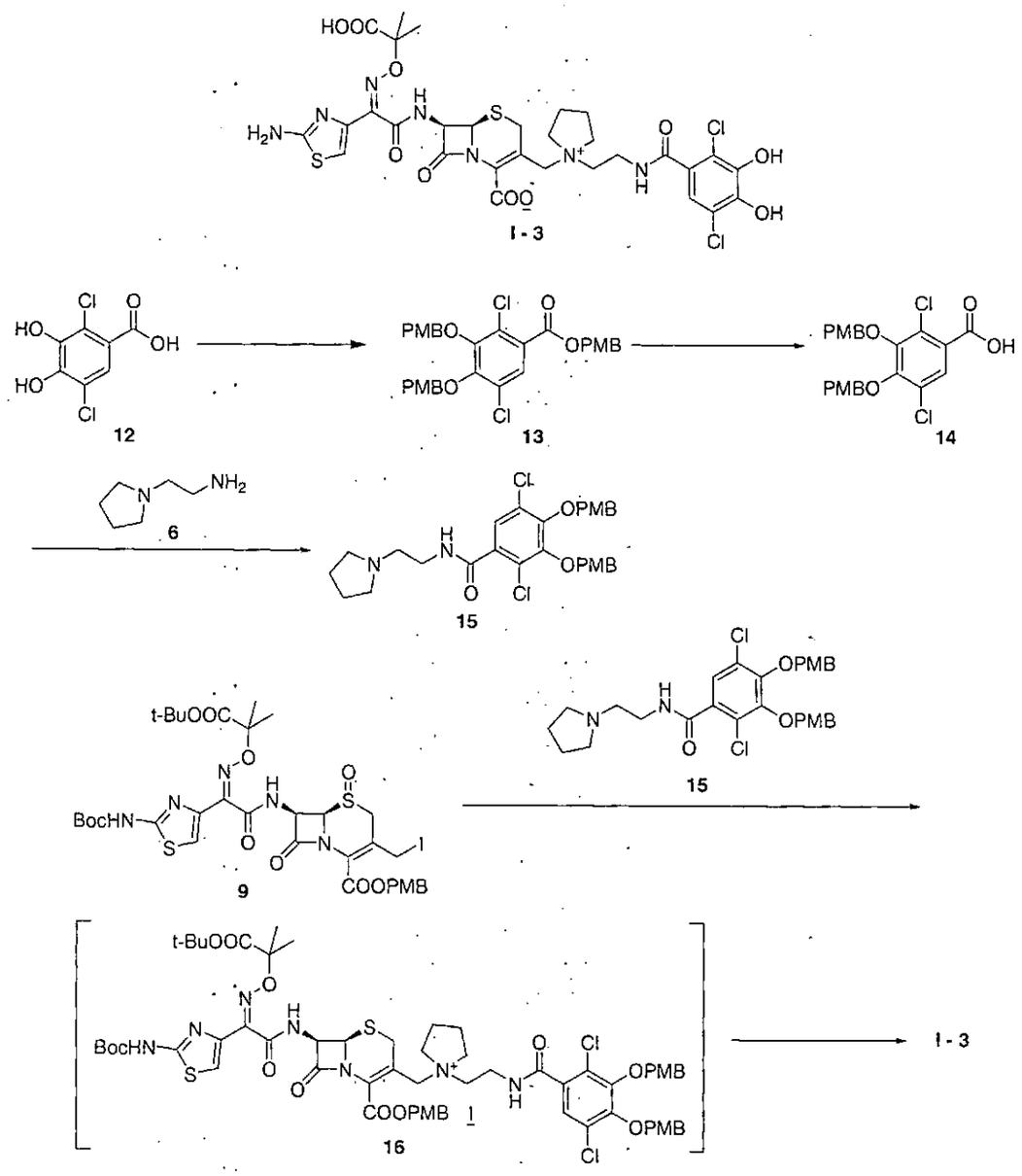
Found.: C, 44.69; H, 5.10; N, 12.28; S, 7.47 (%)

[0108]

Example 3

Synthesis of Compound (I-3)

[Formula 64]



Step (1): Compound 12 → Compound 13

To a solution of Compound 12 (2.23 g, 10 mmol) in DMF (22 mL) was added K_2CO_3 (4.84 g, 35 mmol), PMBCl (5.45 ml, 40 mmol), and potassium iodide (1.5 g, 10 mmol) in turn, followed by stirring at 70°C for 1 hour. The reaction solution was cooled to room temperature, and then poured into ice water and AcOEt, followed by separating the solution. After one-time extraction from the aqueous layer with AcOEt, the organic layer

was washed with water, and then washed with saturated brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$, subsequently $MgSO_4$ was removed by filtration, and then concentrated. The crude product was purified by flash column chromatography to yield Compound 13 as a pale yellow liquid (5.37 g, 92% yield).

Compound 13:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 3.816 (3H, s), 3.823 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.97 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.86-6.93 (6H, m), 7.33-7.41 (6H, m), 7.65 (1H, s).

Step (2): Compound 13 → Compound 14

To a solution of Compound 13 (5.37 g, 9.2 mmol) in MeOH (54 mL) and THF (54 mL) was added aqueous 2M NaOH solution (13.8 ml, 27.6 mmol), followed by stirring at 70°C for 1 hour. The reaction solution was cooled to room temperature, followed by evaporating THF and MeOH under reduced pressure, and then AcOEt, 2M hydrochloric acid, and water were added thereto, subsequently separating the solution. After one-time extraction from the aqueous layer with AcOEt, the organic layer was washed with water, and then washed with saturated brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$, subsequently $MgSO_4$ was removed by filtration, and then concentrated. i-Pr_2O was added to the residue, and then the precipitated solid was filtrated, dried *in vacuo* to yield Compound 14 as a white solid (2.19 g, 52% yield).

Compound 14:

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) □(delta): 3.76 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.98 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.91-6.97 (4H, m), 7.33-7.39 (4H, m), 7.65 (1H, s).

Step (3): Compound 14 → Compound 15

To a solution of Compound 14 (1.390 g, 3 mmol) in DMA (14 mL) was added Et_3N (0.582 ml, 4.2 mmol), followed by cooling to -15°C, and then MsCl (0.304 ml, 3.9 mmol) was added, subsequently stirring at -15°C for 70 minutes. Compound 5 (0.760 ml, 6 mmol) was added thereto, followed by further stirring at -15°C for 1 hour. To the reaction solution was added water and AcOEt, followed by separating the solution. After one-time extraction from the aqueous layer with AcOEt, the organic layer was washed with water, and then washed with saturated brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$, subsequently $MgSO_4$ was removed by filtration, and then the filtrate was concentrated. The crude product was purified by flash column chromatography to yield Compound 15 as a white powder (1.01 g, 60% yield).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 1.81 (4H, br), 2.61 (4H, br), 2.75 (2H, m), 3.56-3.58 (2H, m), 3.823 (3H, s), 3.828 (3H, s), 4.98 (2H, s), 5.01 (2H, s), 6.87-6.92 (4H, m), 7.36-7.40 (4H, m), 7.47 (1H, s).

Step (4): Compound 9 → Compound (I-3)

A solution of Compound 15 (0.89 g, 1.59 mmol) in DMF (5 mL) was degassed, and then Compound 9 (f = 0.92) (1.54 g, 1.59 mmol) was added thereto, followed by stirring at room temperature for 5 hours. DMF (10 mL) was further added thereto, followed by cooling to -40°C, and then potassium iodide (1.85 g, 11.1 mmol) and AcCl (0.454 ml, 6.36 mmol) were added thereto, subsequently stirring at 0°C for 2 hours. The reaction solution was poured into ice water and AcOEt, and then $NaHSO_3$ was added thereto, followed by separating the solution. After one-time extraction from the aqueous layer with AcOEt, the organic layer was washed with water, and then washed with saturated brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$, subsequently $MgSO_4$ was removed by filtration, and then the filtrate was concentrated and subsequent drying *in vacuo* yielded Compound 16 as an orange powder. This was used for the next reaction without purification.

The whole amount of Compound 16 obtained was dissolved in dichloromethane (20 ml), followed by cooling to -40°C, and then anisole (1.74 ml, 15.9 mmol) and 2M $AlCl_3$-nitromethane solution (7.96 ml, 15.9 mmol) were added thereto in turn, subsequently stirring at 0°C for 90 minutes. While maintaining the reaction temperature at 0°C, i-Pr_2O was added to the reaction solution, and then 2M hydrochloric acid was added small-portion-wise, subsequently stirring. As a result, insolubles appeared, and then the resulting insolubles gathered and agglomerated. After the supernatant was removed, i-Pr_2O was added to the mass of the insolubles, followed by washing the insolubles, and then the supernatant was discarded. This operation was repeated several times. Ice water and MeCN were added to the insolubles, followed by dissolving it, and then HP resin was added, subsequently evaporating MeCN under reduced pressure. The resulting mixed solution was purified by HP and ODS chromatography. The obtained solution of the title compound was concentrated *in vacuo*, and subsequently lyophilized to yield Compound (I-3) as a white powder (498 mg, 40% yield).

Compound (I-3):

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) □(delta): 1.44 (3H, s), 1.45 (3H, s), 2.04-2.09 (4H, m), 3.28-3.54 (8H, m), 3.75-3.86 (2H, m), 3.92 (1H, d, J = 13.5 Hz), 5.05 (1H, d, J = 13.5 Hz), 5.17 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.73 (1H, dd, J = 4.8,8.1 Hz), 6.72 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.29 (2H, br), 8.58 (1H, m), 9.43 (1H, d, J = 8.1 Hz).

Elementary analysis for $C_{30}H_{33}Cl_2N_7O_{10}S_2 \cdot 3.5H_2O$

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

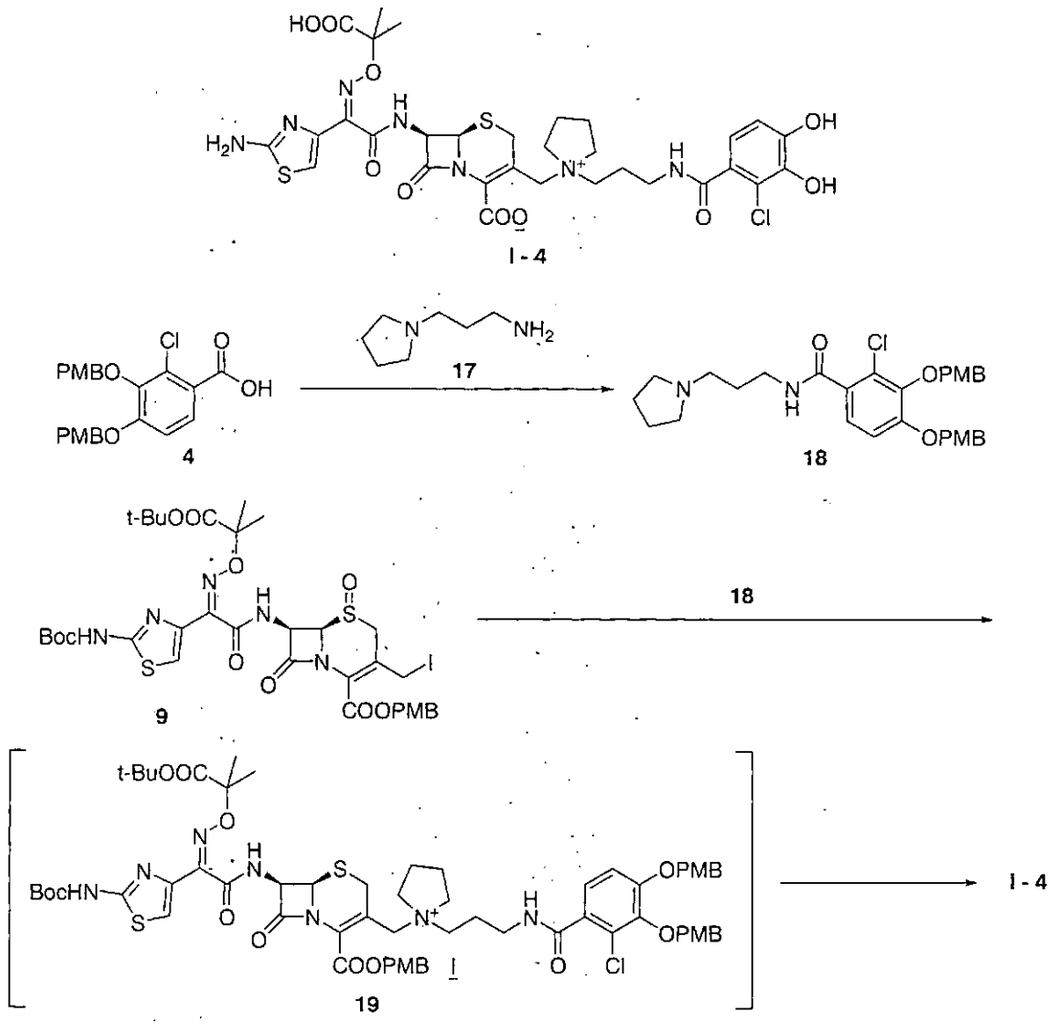
Found.: C, 42.54; H, 4.80; Cl, 7.78; N, 11.58; S, 7.45 (%)

[0109]

Example 4

Synthesis of Compound (I-4)

[Formula 65]



Step (1): Compound 4 → Compound 18

To a solution of Compound 4 (3.43 g, 8 mmol) in DMA (35 mL) was added Et_3N (1.55 ml, 11.2 mmol), followed by cooling to -15°C, and then MsCl (0.810 ml, 10.4 mmol) was added, subsequently stirring at -15°C for 1 hour. Compound 17 (2.02 ml, 16 mmol) was added thereto, followed by further stirring at -15°C for 1 hour. Water and AcOEt was

added to the reaction solution, and then separated. After one-time extraction from the aqueous layer with AcOEt, the organic layer was washed with water, and then washed with saturated brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$, subsequently $MgSO_4$ was removed by filtration, and then the filtrate was concentrated. AcOi-Pr was added to the residue, and then the precipitated solid was filtrated, dried *in vacuo* to yield Compound 18 as a white solid (2.98 g, 69% yield).

Compound 18:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 1.67 (4H, br), 1.77-1.81 (2H, m), 2.48 (4H, br), 2.62 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.55 (2H, q, J = 6.0 Hz), 3.80 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.94 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.84 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.90-6.93 (3H, m), 7.34-7.37 (5H, m), 7.76 (1H, m).

Step (2): Compound 9 → Compound (I-4)

A solution of Compound 18 (1.62 g, 3 mmol) in DMF (8 mL) was degassed, and then Compound 9 (f = 0.92) (2.89 g, 3 mmol) was added thereto, followed by stirring at room temperature for 4.5 hours. DMF (16 mL) was further added thereto, followed by cooling to -40°C, and then potassium iodide (3.49 g, 21 mmol) and AcCl (0.856 ml, 12 mmol) were added thereto, subsequently stirring at 0°C for 1 hour. To the reaction solution was poured ice water and AcOEt, and then $NaHSO_3$ was added, followed by separating the soluton. After one-time extraction from the aqueous layer with AcOEt, the organic layer was washed with water, and then washed with saturated brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$, subsequently $MgSO_4$ was removed by filtration, and then concentration and drying *in vacuo* yielded Compound 19 as a brown powder. This was used for the next reaction without purification.

The whole amount of Compound 19 obtained was dissolved in dichloromethane (40 ml), followed by cooling to -40°C, and then anisole (3.28 ml, 30 mmol) and 2M $AlCl_3$-nitromethane solution (15 ml, 30 mmol) were added thereto in turn, subsequently stirring at 0°C for 2 hours. While maintaining the reaction temperature at 0°C, i-Pr_2O was added to the reaction solution, and then 2M hydrochloric acid was added small-potion-wise thereto, subsequently stirring. As a result, insolubles appeared, and then the resulting insolubles gathered and agglomerated. After the supenatant was removed, i-Pr_2O was added to the mass of the insolubles, followed by washing the insolubles, and then the supernatant was discarded. This operation was repeated several times. Ice water and MeCN were added to the insolubles, followed by dissolving it, and then HP resin was added thereto, subsequently evaporating MeCN under reduced pressure. The resulting mixed solution was purified by HP and ODS chromatography. The resulting solution of

the title compound was concentrated *in vacuo*, and subsequently lyophilized to yield Compound (I-4) as a white powder (0.56 g, 24% yield).

Compound (I-4):

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

Elementary analysis for $C_{31}H_{36}ClN_7O_{10}S_2 \cdot 4.6H_2O$

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

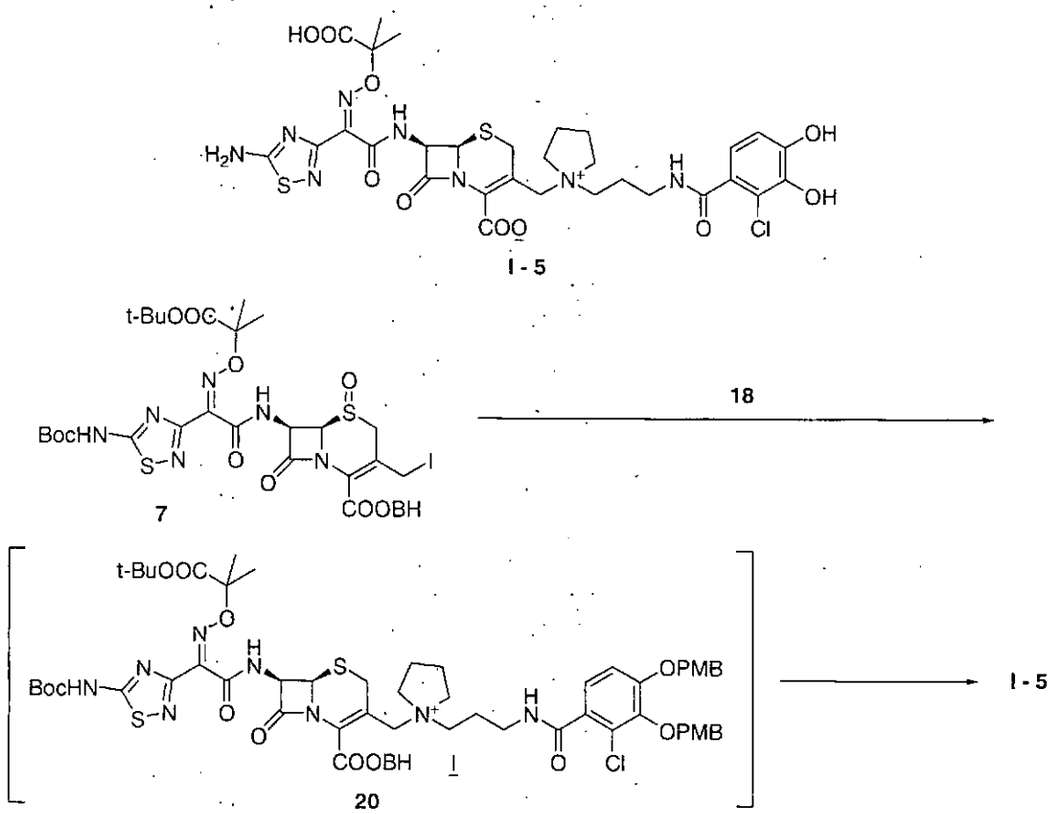
Found.: C, 43.81; H, 5.19; Cl, 5.63; N, 11.58; S, 7.36 (%)

[0110]

Example 5

Synthesis of Compound (I-5)

[Formula 66]



Step (1):

A solution of Compound 18 (1.62 g, 3 mmol) in DMF (9 mL) was degassed, and then Compound 7 (2.80 g, 3 mmol) was added thereto, followed by stirring at room temperature for 4.5 hours. DMF (18 mL) was further added thereto, followed by cooling to -40°C, potassium iodide (3.49 g, 21 mmol) and AcCl (0.856 ml, 12 mmol) were added, subsequently stirring at 0°C for 2 hours. Ice-water and AcOEt was poured to the reaction solution, and then $NaHSO_3$ was added, followed by separating the soluton. After one-time extraction from the aqueous layer with AcOEt, the organic layer was washed with water, and then washed with saturated brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$, subsequently $MgSO_4$ was removed by filtration, and then concentration and drying *in vacuo* yielded Compound 20 as a brown powder. This was used for the next reaction without purification.

The whole amount of Compound 20 obtained was dissolved in dichloromethane (40 ml), followed by cooling to -40°C, and then anisole (3.28 ml, 30 mmol) and 2M $AlCl_3$-nitromethane solution (15 ml, 30 mmol) were added in turn, subsequently stirring at 0°C for 3 hours. While maintaining the reaction temperature at 0°C, i-Pr_2O was added to the reaction solution, and then 2M hydrochloric acid was added small-potion-wise thereto, subsequently stirring. As a result, insolubles appeared, and then the resulting insolubles gathered and agglomerated. After the supenatant was removed, to the mass of the insolubles was added i-Pr_2O, followed by washing the insolubles, and then the supernatant was discarded. This operation was repeated several times. Ice water and MeCN were added to the insolubles to dissolve, and then HP resin was added thereto, subsequently evaporating MeCN under reduced pressure. The resulting mixed solution was purified by HP and ODS chromatography. The obtained solution of the title compound was concentrated *in vacuo*, and subsequently lyophilized to yield Compound (I-5) as pale yellow powder (188 mg, 8% yield).

Compound (I-5):

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

Elementary analysis for $C_{30}H_{35}ClN_8O_{10}S_2 \cdot 4.5H_2O$

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

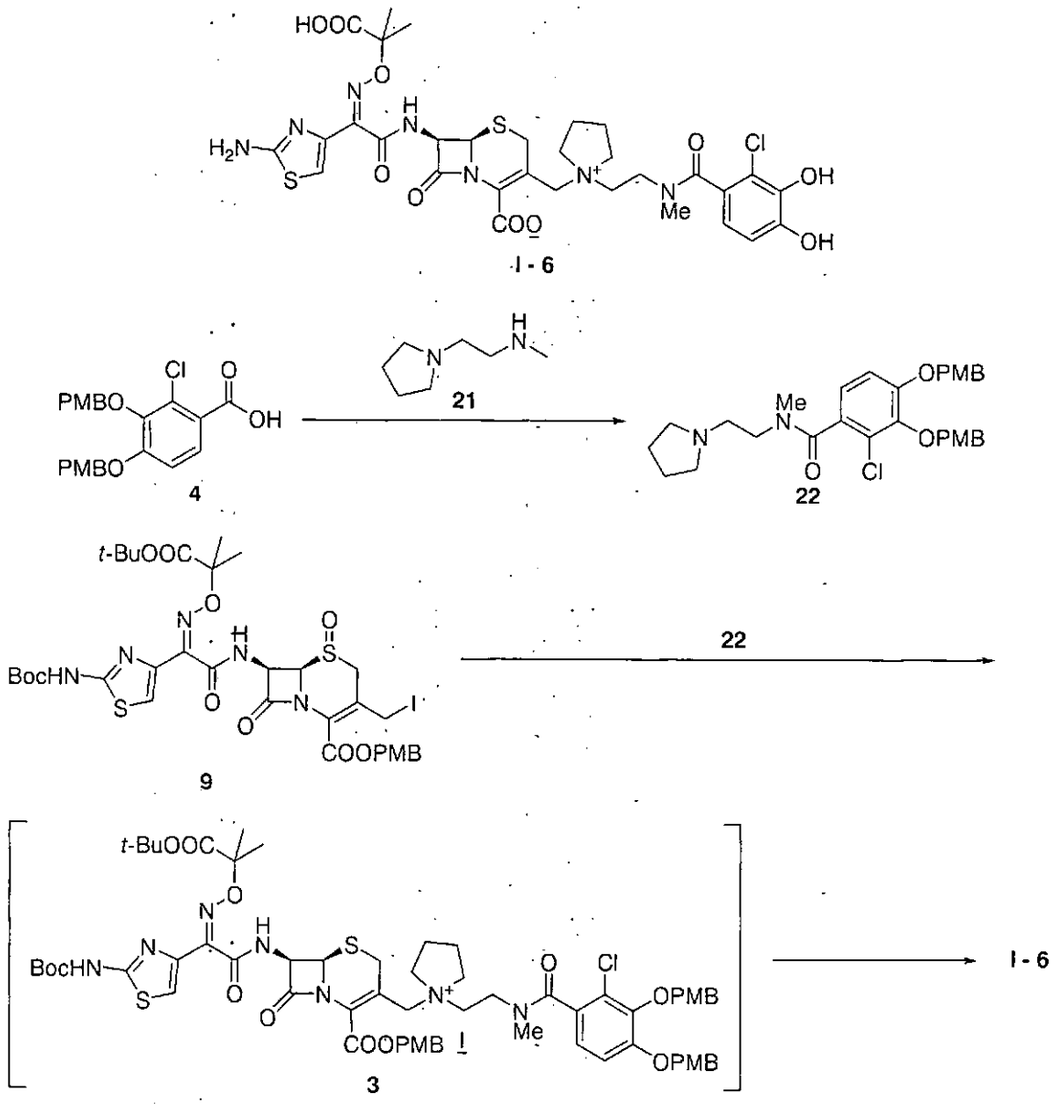
Found.: C, 42.64; H, 5.09; Cl, 3.91; N, 13.07; S, 7.17 (%)

[0111]

Example 6

Synthesis of Compound (I-6)

[Formula 67]



Step (1): Compound 4 → Compound 22

To a solution of Compound 4 (2.57 g, 6 mmol) in DMA (25 mL) was added Et_3N (1.16 ml, 8.4 mmol), followed by cooling to -15°C, and then MsCl (0.608 ml, 7.8 mmol) was added, subsequently stirring at -15°C for 50 minutes. Compound 21 (1.81 g, 12 mmol) was added thereto, followed by further stirring at -15°C for 70 minutes. Water and AcOEt was added to the reaction solution, subsequently separating the solution. After one-time

extraction from the aqueous layer with AcOEt, the organic layer was washed with water, and then washed with saturated brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$, subsequently $MgSO_4$ was removed by filtration, and then concentrated. The crude product was combined with unpurified Compound 22 (4 mmol), which had been synthesized elsewhere, and then was purified by flash column chromatography to yield Compound 22 as a yellow oil (4.87 g, 84% yield).

Compound 22:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 1.68 (2H, s), 1.77-1.80 (2H, m), 2.28-2.30 (2H, m), 2.53-2.60 (3H, m), 2.75 (1H, t, J = 7.2), 2.81 (1.5H, s), 3.12 (1.5H, s), 3.17 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.97 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.80-6.84 (2H, m), 6.89-6.97 (4H, m), 7.31-7.36 (4H, m).

Step (2): Compound 9 → Compound (I-6)

A solution of Compound 22 (f = 0.95) (1.70 g, 3 mmol) in DMF (8 mL) was degassed, and then Compound 9 (f = 0.92) (2.89 g, 3 mmol) was added thereto, followed by stirring at room temperature for 4 hours. DMF (16 mL) was further added thereto, followed by cooling to -40°C, and then potassium iodide (3.49 g, 21 mmol) and AcCl (0.856 ml, 12 mmol) were added thereto, subsequently stirring at 0°C for 1 hour. Ice water and AcOEt were poured to the reaction solution, and then $NaHSO_3$ was added, followed by separating the soluton. After one-time extraction from the aqueous layer with AcOEt, the organic layer was washed with water, and then washed with saturated brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$, subsequently $MgSO_4$ was removed by filtration, and then concentration and drying *in vacuo* yielded Compound 23 as an orange powder. This was used for the next reaction without purification.

The whole amount of Compound 23 obtained was dissolved in dichloromethane (40 ml), followed by cooling to -40°C, and then anisole (3.28 ml, 30 mmol) and 2M $AlCl_3$-nitromethane solution (15 ml, 30 mmol) were added thereto in turn, subsequently stirring at 0°C for 1 hour. While maintaining the reaction temperature at 0°C, i-Pr_2O was added to the reaction solution, and then 2M hydrochloric acid was added small-potion-wise thereto, subsequently stirring. As a result, insolubles appeared, and then the resulting insolubles gathered and agglomerated. After the supenatant was removed, i-Pr_2O was added to the mass of the insolubles, followed by washing the insolubles, and then the supernatant was discarded. This operation was repeated several times. Ice water and MeCN were added to the insolubles, followed by dissolving it, and then HP resin was added thereto, subsequently evaporating MeCN under reduced pressure. The resulting mixed solution

was purified by HP and ODS chromatography. The obtained solution of the title compound was concentrated *in vacuo*, and subsequently lyophilized to yield Compound (I-6) as a white powder (0.94 g, 41% yield).

Compound (I-6):

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) □(delta): 1.43 (3H, s), 1.44 (3H, s), 2.06 (4H, m), 2.80 (3H, s), 3.43 (8H, br), 3.71-3.87 (2H, m), 3.99 (1H, d, J = 13.5 Hz), 5.03 (1H, d, J = 13.5 Hz), 5.15 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.72 (1H, dd, J = 5.1, 8.4 Hz), 6.56 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.71 (1H, s), 6.80 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.27(2H, br), 9.43 (1H, d, J = 8.1 Hz).

Elementary analysis for for $C_{31}H_{36}ClN_7O_{10}S_2 \cdot 4.2H_2O$

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

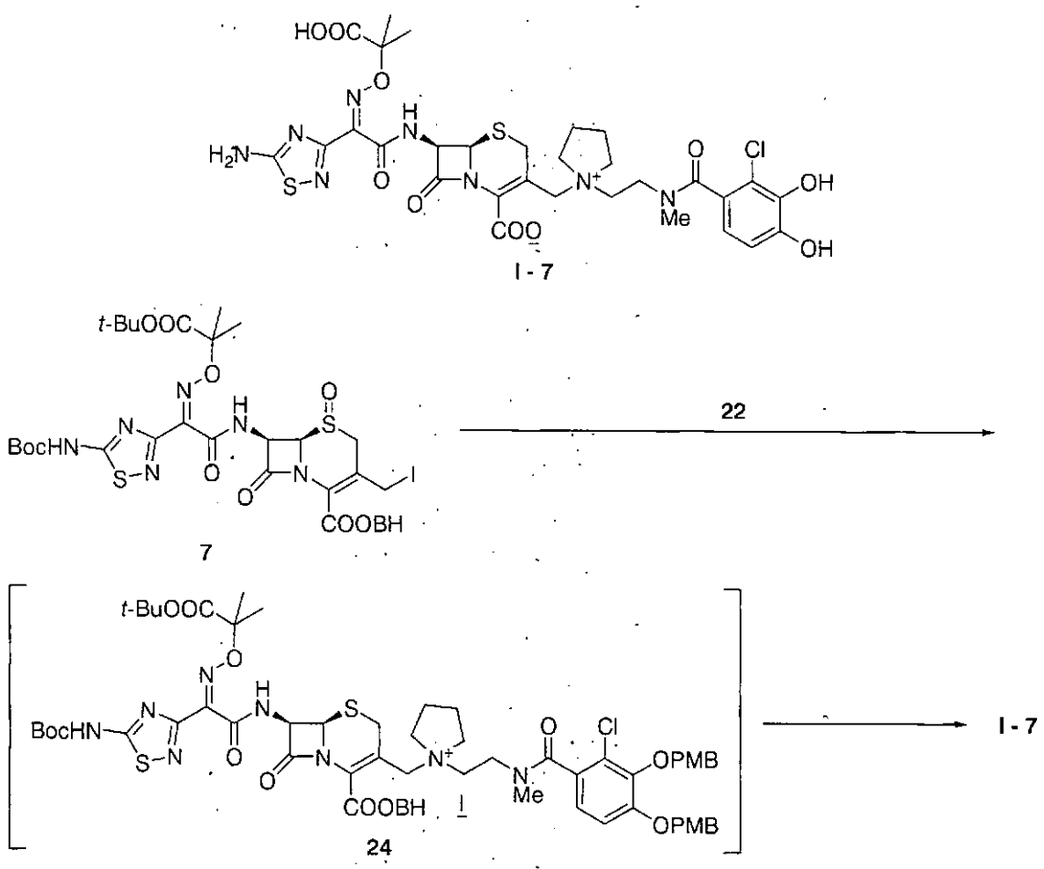
Found.: C, 44.20; H, 5.32; Cl, 4.25; N, 11.73; S, 7.84 (%)

[0112]

Example 7

Synthesis of Compound (I-7)

[Formula 68]



Step (1): Compound 7 → Compound (I-7)

A solution of Compound 22 (f = 0.95) (1.70 g, 3 mmol) in DMF (8 mL) was degassed, and then Compound 7 (2.80 g, 3 mmol) was added thereto, followed by stirring at room temperature for 4 hours. DMF (16 mL) was further added thereto, followed by cooling to -40°C, and then potassium iodide (3.49 g, 21 mmol) and AcCl (0.856 ml, 12 mmol) were added, subsequently stirring at 0°C for 1.5 hours. To the reaction solution was poured ice water and AcOEt, and then $NaHSO_3$ was added, followed by separating the soluton. After one-time extraction from the aqueous layer with AcOEt, the organic layer was washed with water, and then washed with saturated brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$, subsequently $MgSO_4$ was removed by filtration, and then concentration and drying *in vacuo* yielded Compound 24 as a brown powder. This was used for the next reaction without purification.

The whole amount of Compound 24 obtained was dissolved in dichloromethane (40 ml), followed by cooling to -40°C, and then anisole (3.28 ml, 30 mmol) and 2M $AlCl_3$-nitromethane solution (15 ml, 30 mmol) were added in turn, subsequently stirring at 0°C for 1 hour. While maintaining the reaction temperature at 0°C, i-Pr_2O was added to the reaction solution, and then 2M hydrochloric acid was added small-potion-wise thereto, subsequently stirring. As a result, insolubles appeared, and then the resulting insolubles gathered and agglomerated. After the supenatant was removed, i-Pr_2O was added to the mass of the insolubles, followed by washing the insolubles, and then the supernatant was discarded. This operation was repeated several times. Ice water and MeCN were added to the insolubles to dissolve it, and then HP resin was added thereto, subsequently evaporating MeCN under reduced pressure. The resulting mixed solution was purified by HP and ODS chromatography. The obtained solution of the title compound was concentrated *in vacuo*, and subsequently lyophilized to yield Compound (I-7) as a white powder (0.78 g, 34% yield).

Compound (I-7):

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

Elementary analysis for for $C_{30}H_{35}ClN_8O_{10}S_2 \cdot 4.1H_2O$

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

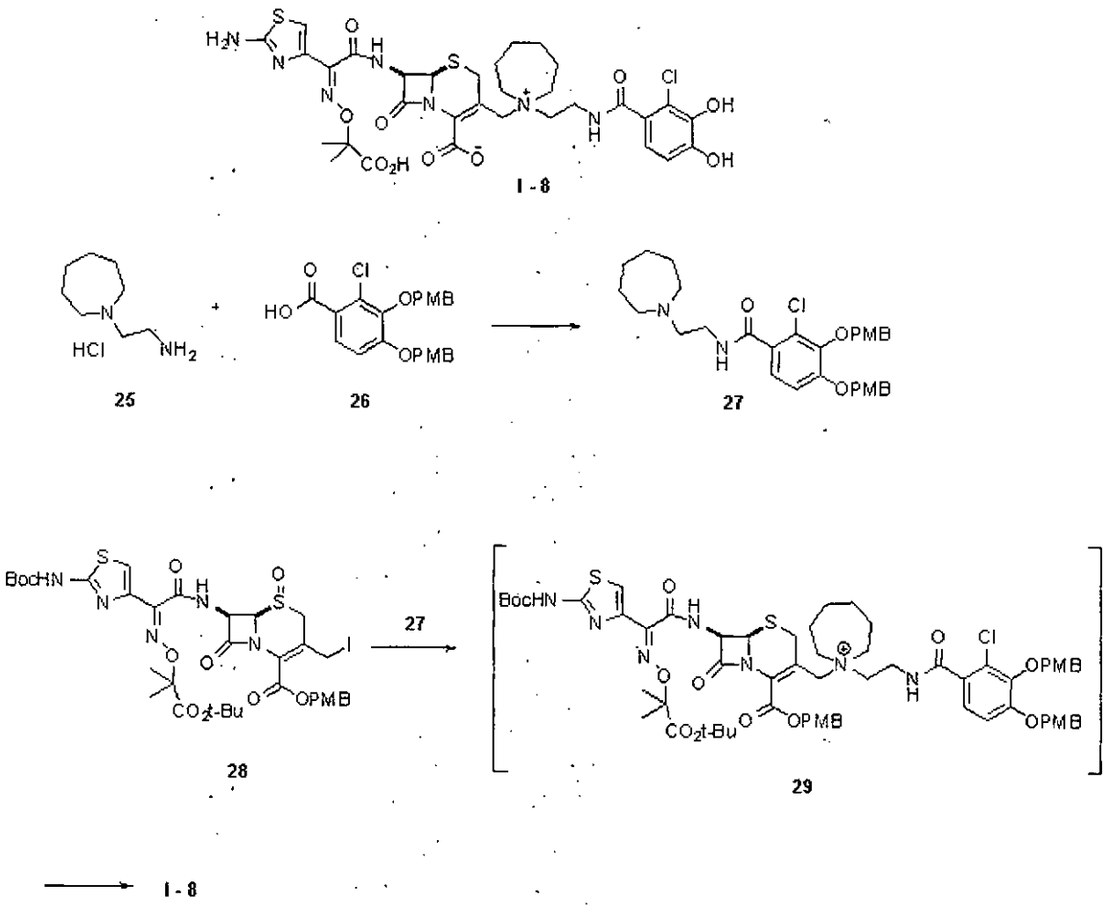
Found.: C, 42.81; H, 5.10; Cl, 4.30; N, 13.36; S, 7.77 (%)

[0113]

Example 8

Synthesis of Compound (I-8)

[Formula 69]



Step (1): Compound 25 → Compound 27

To a solution of Compound 26 (1.25 g, 7.0 mmol) in dimethylacetamide (12 mL) was added triethylamine (2.43 mL, 17.5 mmol), followed by cooling to -15°C, and then methanesulfonyl chloride (0.35 mL, 4.55 mmol) was added, subsequently stirring for 1 hour at -15°C. Then a solution of Compound 25 in dimethylacetamide (5 mL) was added thereto, followed by stirring for 1 hour. Into the reaction solution was added ethyl acetate (50 mL) and 5% sodium hydrogen carbonate solution. The organic layer was washed with water, washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtrated, and then evaporated under reduced pressure. Isopropyl ether was added to the residue to precipitate solid, and then collected to yield Compound 27 (1.90g, 98% yield).

Compound 27:

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

Step (2): Compound 28 → Compound 29 → Compound (I-8)

Compound 28 (888 mg, 1 mmol) and Compound 27(553 mg, 1 mmol) were dissolved in dimethylformamide (2 mL), followed by stirring at room temperature for 3 hours. Dimethylformamide (2 mL) and potassium iodide (1.16 g, 7 mmol) were added thereto, followed by cooling to -40°C, and then acetyl chloride (0.285 mL, 4 mmol) was added thereto, subsequently stirring at 0°C for 1 hour. To the reaction solution was added water and ethyl acetate. The organic layer was washed with water, washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtrated, and then evaporated under reduced pressure to yield Compound 29 as a powder.

Compound 29 was dissolved in methylene chloride (10 ml) and anisole (1 ml), followed by cooling to -40°C. 2M $AlCl_3$-nitromethane solution (5 ml) was added, subsequently stirring at 0°C for 50 minutes. To the reaction solution was added aqueous 2M HCl (60 ml), acetonitrile (50 ml), and ether (100 ml). The aqueous layer was washed with ether, concentrated *in vacuo*, and then subjected into HP-20SS column chromatography eluting the desired compound with acetonitrile-water. Collected fractions were concentrated *in vacuo*. The concentrated solution was lyophilized to yield Compound (I-8) as a white powder (252 mg, 32% yield).

Compound (I-8):

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

Elementary analysis for for $C_{32}H_{38}ClN_7O_{10}S_2 \cdot 4.8H_2O$

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

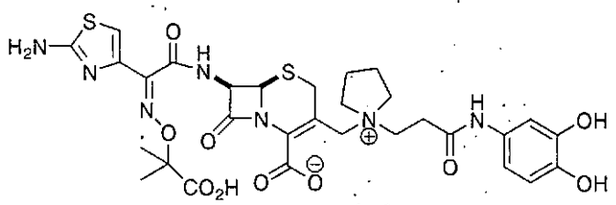
Found.: C, 44.51; H, 5.39; Cl, 3.79; N, 11.30; S, 7.44 (%)

[0114]

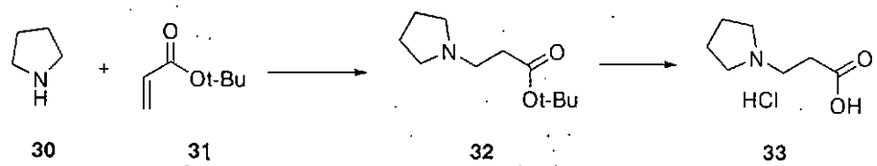
Example 9

Synthesis of Compound (I-9)

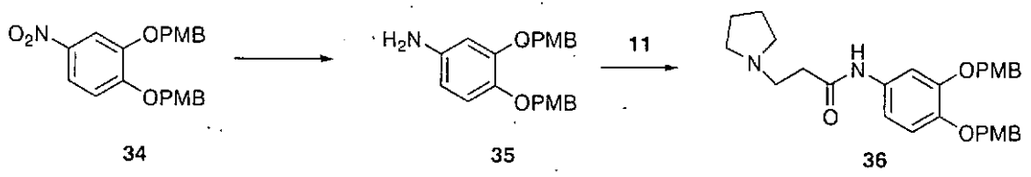
[Formula 70]



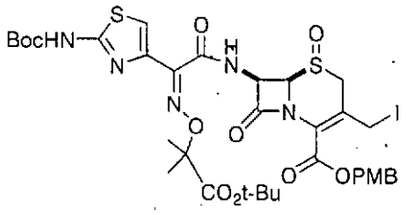
I - 9



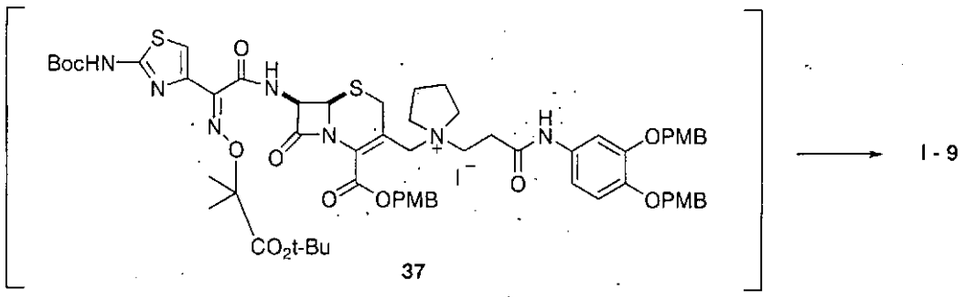
30 31 32 33



34 35 36



28



37

Step (1): Compound 30 → Compound 32

To a solution of Compound 31 (2 g, 28.1 mmol) in THF (10 mL) was added Compound 30 (5.41 g, 42.2 mmol), followed by stirring at room temperature for 2 hours. Ethyl acetate and water were added thereto, followed by extraction from the aqueous layer with ethyl acetate, and then the organic layer was washed with saturated brine. The organic layer

was dried over magnesium sulfate, filtrated, and then concentrated *in vacuo* to yield the title compound 32 (4.98 g, 89% yield).

Compound 32:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 1.46 (9H, s), 1.74-1.80 (4H, m), 2.40-2.60 (m, 6H), 2.70-2.75 (m, 2H).

Step (2): Compound 32 → Compound 33

To a solution of Compound 32 (4.98 g, 25 mmol) in methylene chloride (20 mL) was added trifluoroacetic acid (20 mL), followed by stirring overnight. After concentration *in vacuo*, 4M HCl in ethyl acetate solution (9.37 mL, 37.5 mmol) was added thereto. The precipitated solid of Compound 33 was washed with ethyl acetate (3.74 g, 83% yield).

Compound 33:

^{1}H-NMR (D_2O) □(delta): 1.95-2.20 (4H, m), 2.84-2.89 (2H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 3.44-3.52 (2H, m), 3.62-3.80 (2H, m).

Step (3): Compound 34 → Compound 35

A solution of Compound 34 (7.08 g, 17.9 mmol) in ethyl acetate (350 mL) and methylene chloride (100 mL) was degassed under reduced pressure, and then replaced with nitrogen. Platinum dioxide (350 mg, 1.54 mmol) was added thereto, followed by hydrogenation. After 2 hours, the reaction solution was filtrated, and then the filtrate was evaoprated under reduced pressure. Isopropyl ether was added to the residue to precipitate solid, and then collection of the precipitated solid yielded Compound 35 (5.64 g, 86% yield).

Compound 35:

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

Step (4): Compound 33 + Compound 35 → Compound 36

To a solution of Compound 33 (359 mg, 2 mmol) in dimethylacetamide (6 mL) was added triethylamine (1.38 mL, 10 mmol), followed by cooling to -15°C, and then methanesulfonyl chloride (0.21 mL, 2.80 mmol) was added, subsequently stirring for 1 hour at -15°C. A solution of Compound 35 in dimethylacetamide (5 mL) was added, and then the solution was allowed to warm up to room temperature. Ethyl acetate (50 mL) was added into the reaction solution and 5% sodium hydrogen carbonate solution was added. The organic layer was washed with water, washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtrated, and then evaporated under reduced pressure. The residue

000101

was purified by silica gel column chromatography to yield Compound 36 (266 mg, 27% yield).

Compound 36:

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

Step (5): Compound 28 + Compound 36 → Compound (I-9)

Compound 28 (517 mg, 0.54 mmol) and Compound 36 (266 mg, 0.54 mmol) was dissolved in dimethylformamide (4 mL), followed by stirring at room temperature for 3 hours. Dimethylformamide (3 mL) and potassium iodide (630 mg, 3.79 mmol) were added thereto, followed by cooling to -40°C, and then acetyl chloride (0.155 mL, 2.17 mmol) was added thereto, subsequently stirring at 0°C for 1 hour. Then 1M phosphorus tribromide in methylene chloride solution (1.08 mL) was further added at 0°C thereto, subsequently stirring for 30 minutes. To the reaction solution was added water and ethyl acetate. The organic layer was washed with water, washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtrated, and then evaporated under reduced pressure to yield Compound 37 as a powder.

Compound 37 was dissolved in methylene chloride (10 ml) and anisole (0.6 ml), followed by cooling to -40°C. 2M $AlCl_3$-nitromethane solution (2.7 ml) was added thereto, subsequently stirring at 0°C for 50 minutes. To the reaction solution was added aqueous 2M HCl (60 mL), acetonitrile (50 mL), and ether (100 mL). The aqueous layer was washed with ether, followed by concentration *in vacuo*, and then subjected into HP-20SS column chromatography, subsequently eluting the desired compound with acetonitrile-water. Collected fractions were concentrated *in vacuo*. The concentrated solution was lyophilized to yield Compound (I-9) as a white powder (129 mg, 33% yield).

Compound (I-9):

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

Elementary analysis for for $C_{30}H_{35}N_7O_{10}S_2 \cdot 4.6H_2O$

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

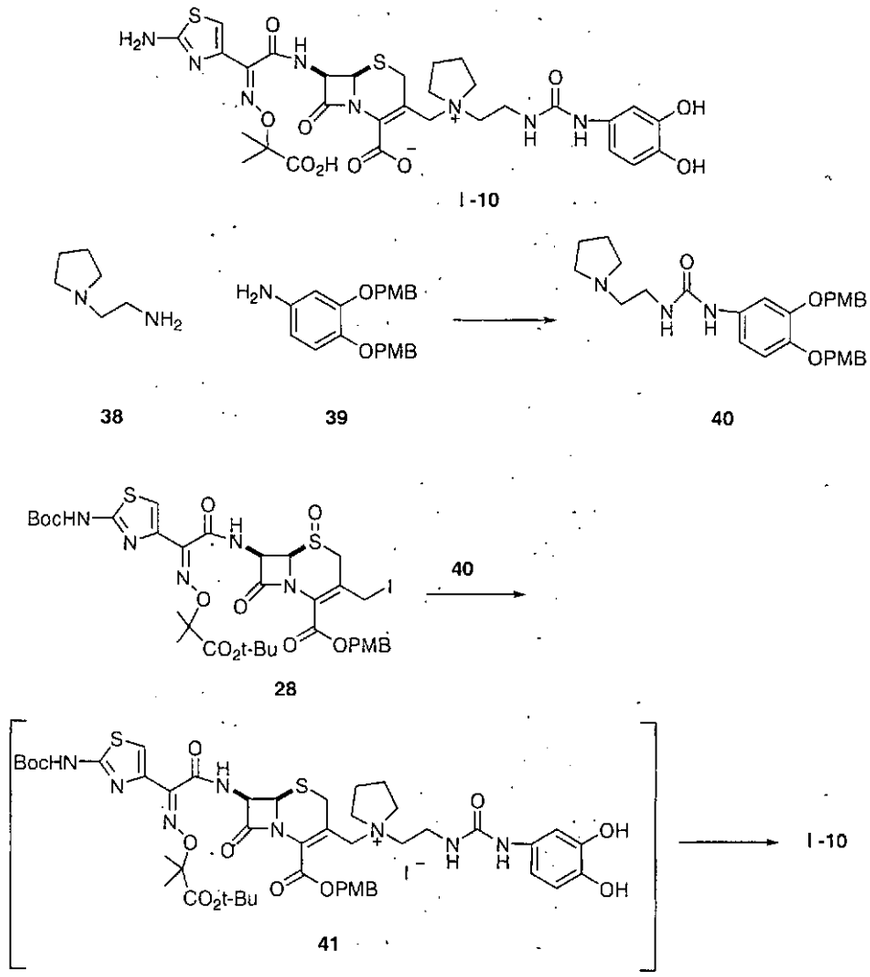
Found.: C, 45.02; H, 5.39; N, 12.35; S, 7.92 (%)

[0115]

Example 10

Synthesis of Compound (I-10)

[Formula 71]



Step (1): Compound 39 + Compound 38 → Compound 40

To Compound 39 (914 mg, 2.5 mmol) was added tetrahydrofuran (100 mL), followed by cooling to 0°C. Triphosgene (297 mg, 1 mmol) and triethylamine (0.52 mL, 3.75 mmol) were added, subsequently stirring at room temperaturefor 30 minutes. After cooling to 0°C again, triethylamine (0.52 mL, 3.75 mmol) and Compound 38 (314mg, 2.75mmol) were added, followed by stirring at room temperature for 30 minutes. Ethyl acetate(50 mL) and 5% sodium hydrogen carbonate solution were added into the reaction solution. After extraction from the aqueous layer with ethyl acetate, the organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtrated, and then evaporated under

reduced pressure. Isopropyl ether was then added to the residue to precipitate solid. Collection of the precipitated solid yielded Compound 40 (1.06 g, 84% yield).

Compound 40:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 1.62-1.68 (4H, m), 2.43-2.55 (4H, m), 2.62 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.31 (2H, dd, J = 5.1, 11.1 Hz), 3.79 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.00 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.60-6.69 (1H, m), 6.82-6.88 (5H, m), 7.11-7.13 (1H, m), 7.27-7.37 (4H, m).

Step (2): Compound 28 → Compound 41 → Compound (I-10)

Compound 28 (955 mg, 1 mmol) and Compound 40 (506 mg, 1 mmol) were dissolved in dimethylformamide (4 mL), followed by stirring at room temperature for 3 hours. Dimethylformamide (3 mL) and potassium iodide (630 mg, 3.79 mmol) were added thereto, followed by cooling to -40°C, and then acetyl chloride (0.155 mL, 2.17 mmol) was added thereto, subsequently stirring at 0°C for 1 hour. Water and ethyl acetate were added to the reaction solution. The organic layer was washed with water, washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtrated, and then evaporated under reduced pressure to yield Compound 41 (738 mg) as a powder.

Compound 41 (1.38 g) was dissloved in methylene chloride (10 ml) and anisole (1 ml), followed by cooling to -40°C. 2M $AlCl_3$-nitromethane solution (5 ml) was then added, subsequently stirring at 0°C for 50 minutes. Aqueous 2M HCl (60 mL), acetonitrile (50 mL), and ether (100 mL) were then added to the reaction solution. The aqueous layer was washed with ether, subsequently concentrating *in vacuo*, and then subjected into HP-20SS column chromatography, followed by eluting the desired compound with acetonitrile-water. Collected fractions were concentrated *in vacuo*. The concentrated solution was lyophilized to yield Compound (I-10) as a white powder (98.3 mg, 13% yield).

Compound (I-10):

^{1}H-NMR (D_2O) □(delta): 1.48 (3H, s), 1.49 (3H, s), 2.12-2.20 (4H, m), 3.20-3.80 (10H, m), 3.90 (1H, d, J = 16.8 Hz), 4.04 (1H, d, J = 16.8 Hz), 5.32 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.84 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.60-6.70 (1H, m), 6.80-6.85 (2H, m), 6.96 (1H, s).

Elementary analysis for $C_{30}H_{36}N_8O_{10}S_2 \cdot 4.6H_2O$

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

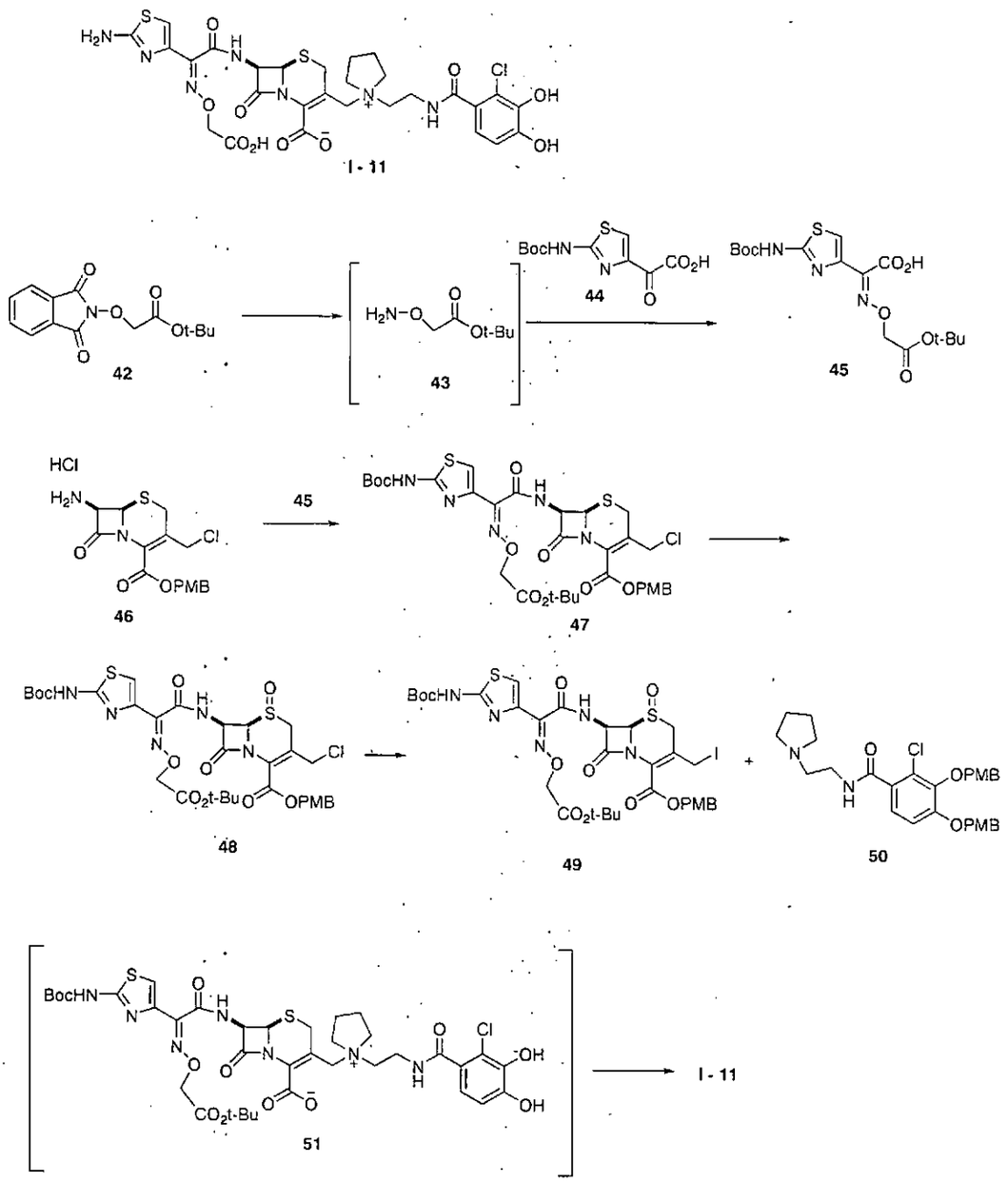
Found.: C, 44.26; H, 5.38; N, 13.74; S, 7.56 (%)

[0116]

Example 11

Synthesis of Compound (I-11)

[Formula 72]



Step (1): Compound 42 → Compound 43 → Compound 45

A solution of Compound 42 (2.77 g, 10 mmol) in methylene chloride (12 mL) was cooled to 0°C, and then methylhydrazine (0.53 mL, 10 mmol) was added thereto, followed by stirring for 30 minutes. The reaction solution was filtrated, and then concentrated until the filtrate reached about half-volume. After Methanol (25 mL) was added thereto followed by cooling to 0°C, Compound 44 (2.72 g, 10 mmol) was added thereto, subsequently stirring

for 30 minutes and then stirring at room temperature for 90 minutes. Then ethyl acetate (200 mL) and 0.2M HCl solution were added thereto. The organic layer was washed with water, washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtrated, and then evaporated under reduced pressure. To the residue was added ether, and then collection of the precipitated solid yielded Compound 45 (3.22 g, 80% yield).

Compound 45:

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

Step (2): Compound 45 → Compound 47

To a solution of Compound 45 (3.22 g, 8.02 mmol) in dimethylacetamide (30 mL) was added triethylamine (1.45 mL, 10.4 mmol), followed by cooling to -15°C. Methanesulfonyl chloride (0.75 mL, 9.63 mmol) was added, followed by stirring for 15 minutes, and then N-methylmorpholine (1.76 mL, 16.0 mmol) and Compound 46 (3.09 g, 7.62 mmol) were added thereto, subsequently stirring for 1 hour. Then ethyl acetate (200 mL) and dilute hydrochloric acid were added thereto. The organic layer was separated, washed with aqueous 5% sodium hydrogen carbonate solution, washed with water, washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtrated, and then evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to yield the desired compound (5.28 g, 88% yield).

Compound 47:

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

Step (3): Compound 47 → Compound 48

A solution of Compound 47 (5.28 g, 7.02 mmol) in methylene chloride (50 mL) was cooled to -40°C, and then *m*-chloroperbenzoic acid (1.62 g, 7.02 mmol) was added, subsequently warming up from -40°C to -10°C gradually. Aqueous 5% sodium thiosulfate solution was added to terminate the reaction. Methylene chloride was evaporated under reduced pressure, and then ethyl acetate and water were added thereto. The organic layer was washed with aqueous 5% sodium hydrogen carbonate solution, washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtrated, and then evaporated under reduced pressure. This was used for the next reaction without purification. The yielded amount was 5.39 g (100% yield).

Compound 48:

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

Step (4): Compound 48 → Compound 49

Compound 48 (5.39 g, 3.15 mmol) in THF (60 mL) was cooled to 15°C, and then potassium iodide (3.15 g, 21.05 mmol) was added, followed by stirring for 1 hour. Then ethyl acetate and aqueous 5% sodium thiosulfate solution were added thereto. The organic layer was washed with water, washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtrated, and then evaporated under reduced pressure. This was used for the next reaction without purification. The yielded amount was 5.42 g (90% yield).

Compound 49:

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

Step (5): Compound 49 + Compound 50 → Compound 51

Compound 49 (1.85 g, 2 mmol) and Compound 50 (1.05 g, 2 mmol) were dissolved in dimethylformamide (2 mL), followed by stirring at room temperature for 2 hours. Dimethylformamide (4 mL) and potassium iodide (2.32 g, 14mmol) were added thereto, followed by cooling to -40°C, and then acetyl chloride (0.571, 8.00 mmol) was added, subsequently stirring at 0°C for 1 hour. To the reaction solution was added water and ethyl acetate. The organic layer was washed with water, washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtrated, and then evaporated under reduced pressure to yield Compound 51 as a powder.

Compound 51 was dissolved in methylene chloride (20 ml) and anisole (2 ml), followed by cooling to -40°C. 2M $AlCl_3$-nitromethane solution (10 ml) was then added thereto, subsequently stirring at 0°C for 50 minutes. To the reaction solution was added then aqueous 2M HCl (50 mL), acetonitrile (50 mL), and ether (100 mL). The aqueous layer was washed with ether, subsequently concentrating *in vacuo*, and then subjected into HP-20SS column chromatography, followed by eluting the desired compound with acetonitrile-water. Collected fractions were concentrated *in vacuo*. The concentrated solution was lyophilized to yield Compound (I-11) as a white powder (430 mg, 30% yield).

Compound (I-11):

^{1}H-NMR (D_2O) □(delta): 2.10-2.35 (4H, m), 3.40-3.80 (10H, m), 3.94 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.12 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.57 (2H, s), 5.34 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.87 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.67 (2H, s), 7.02 (1H, s).

Elementary analysis for $C_{28}H_{30}ClN_7O_{10}S_2 \cdot 4.0H_2O$

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

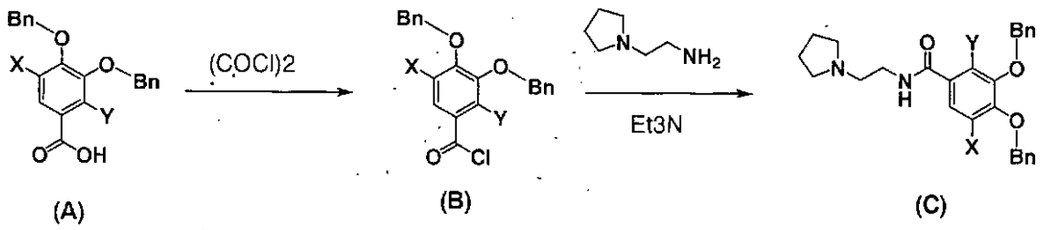
Found.: C, 42.52; H, 4.73; Cl, 4.21; N, 12.46; S, 7.70 (%)

[0117]

Reference Example 1

General syntheis methods of side chain amines (a)-(n)

[Formula 73]



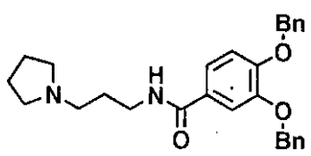
(A) (B) (C)

As illustrated in the synthesis route above, an equivalent mole of oxalyl chloride was added to a methylene chloride (10 V) solution (suspension) of benzoic acid derivative (A), which corresponds to side chains (a)-(n), followed by stirring at room temperature for 2 hours. After concentration *in vacuo* until reaching about-half volume, the resultant was added to an amine (1.0 equivalent/Et_3N (1.2 equivalent)/THF solution), which corresponds to side chains (a)-(n), that had been cooled to -20°C, subsequently stirring for 30 minutes. Diluting with methylene chloride, washing with water, drying, and then concentrating the filtrate yielded desired amine (C) (side chains (a)-(n)) (90% or higher yield). Physical constans of side chains (a)-(n) are shown below.

[0118]

Side chain (a)

[Formula 74]



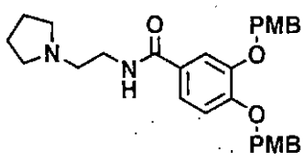
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ(delta): 1.72-1.88 (6H, m), 2.50-2.62 (4H, m), 2.68 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.52-3.57 (2H, m), 5.19 (4H, s), 6.90 (1H, d, J =8.7 Hz), 7.21-7.60 (11H, m), 7.56 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.49 (1H, bs).

LC/MS (ES +): 445 ($M+H^+$)

[0119]

Side chain (b)

[Formula 75]



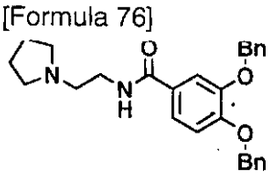
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ(delta): 1.72 (4H, bs), 2.59 (4H, bs), 2.70 (2H,t, J = 4.5 Hz), 3.51-3.55 (2H,m), 3.79 (6H, s), 5.10 (4H,s), 6.81-6.95 (6H, m), 7.26-7.37 (5H, m), 7.53 (1H, bs).

LC/MS (ES +): 491 ($M+H^+$)

[0120]

Side chain (c)

[Formula 76]



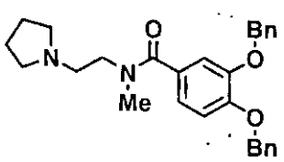
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ(delta): 1.75-3.05 (12H, m), 5.17 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.85-6.97 (3H, m), 6.25-6.45 (11H, m).

LC/MS (ES +): 431 ($M+H^+$)

[0121]

Side chain (d)

[Formula 77]



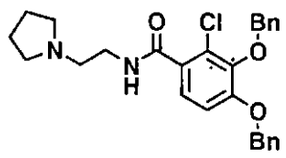
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) □(delta): 1.45-3.60 (12H, m), 2.89 (3H, s), 5.15 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.90-7.16 (3H, m), 7.22-7.48 (10H, m).

LC/MS (ES +): 445 ($M+H^+$)

[0122]

Side chain (e)

[Formula 78]



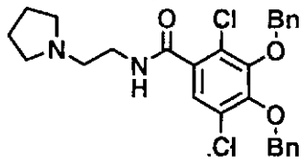
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 1.70-1.83 (4H, m), 2.50-2.59 (4H, m), 2.70 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.52-3.60 (2H, m), 5.04 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.89-6.96 (2H, m), 7.26-7.51 (11H, m).

LC/MS (ES +): 465 ($M+H^+$)

[0123]

Side chain (f)

[Formula 79]



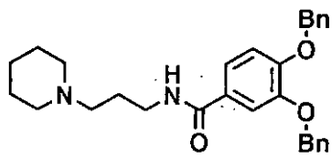
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 1.63-1.86 (4H, m), 2.57 (4H, bs), 2.72 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.52-3.59 (2H, m), 5.07 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.96 (1H, bs), 7.23-7.50 (12H, m).

LC/MS (ES +): 499 ($M+H^+$)

[0124]

Side chain (g)

[Formula 80]



000110

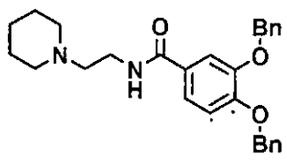
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 1.38-1.80 (8H, m), 3.35-3.56 (6H, m), 5.18 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.24-7.52 (11H, m), 7.57 (1H, d, J =2 Hz), 8.32 (1H, b.s).

LC/MS (ES +): 459 ($M+H^+$)

[0125]

Side chain (h)

[Formula 81]



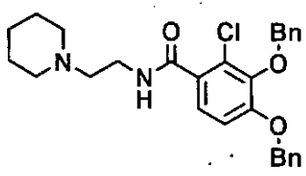
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 1.47-1.48(2H, m), 1.52-1.63(4H, bs), 2.35-2.50 (4H,m), 2.57 (2H,t,J = 4.5 Hz), 3.49-3.53(2H, m), 5.20(2H,s), 5.21(2H, s), 6.93 (1H,d,J = 6.3 Hz), 7.03(1H, bs), 7.25-7.55(12H, m).

LC/MS (ESI positive): 445 ($M+H^+$)

[0126]

Side chain (i)

[Formula 82]



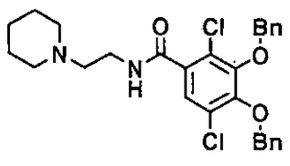
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 1.40-1.63 (8H, m), 2.42 (2H, bs), 2.54 (2H, t, J = 6 Hz), 3.50-3.58 (2H,m), 5.05 (2H, d, J = 4.8 Hz), 5.17 (2H, d, J = 4.8 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.10 (1H, bs), 7.22-7.58 (11H, m).

LC/MS (ES +): 479 ($M+H^+$)

[0127]

Side chain (j)

[Formula 83]



000111

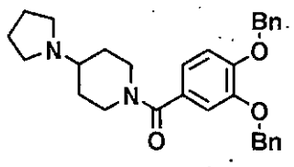
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 1.40-1.75 (6H, m), 2.42 (4H, bs), 2.53 (2H, t, J = 6 Hz), 3.48-3.56 (2H, m), 7.01 (1H, bs), 7.25-7.62 (10H, m), 7.56 (1H, s).

LC/MS (ES +): 513 ($M+H^+$)

[0128]

Side chain (k)

[Formula 84]



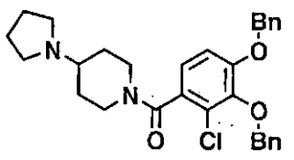
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 1.30-1.95 (14H, m), 2.45-2.58 (4H, m), 2.45-2.90 (1H, m), 5.18 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.89-6.96, 3H, m), 7.23-7.45 (12H, m).

LC/MS (ES +): 471 ($M+H^+$)

[0129]

Side chain (l)

[Formula 85]



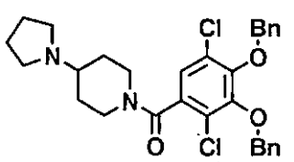
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 1.45-1.70 (4H, m), 1.80 (4H, bs), 2.12-2.30 (1H, m), 2.83-3.10 (1H, m), 2.57 (4H, bs), 2.83-3.10 (2H, m), 4.55-4,72 (1H, m), 6.85-6.92 (2H, m), 7.23-7.70 (10H, m).

LC/MS (ES +): 505 ($M+H^+$)

[0130]

Side chain (m)

[Formula 86]



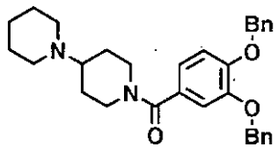
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 1.30-1.70 (4H, m), 1.81 (5H, bs), 1.93-2.12 (1H, m), 2.25-2.34 (1H, m), 2.57 (4H, bs), 4.50-4.61 (1H, m), 5.02-5.09 (4H, m), 7.24-7.50 (11H, m).

LC/MS (ES +): 539 ($M+H^+$)

[0131]

Side chain (n)

[Formula 87]



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

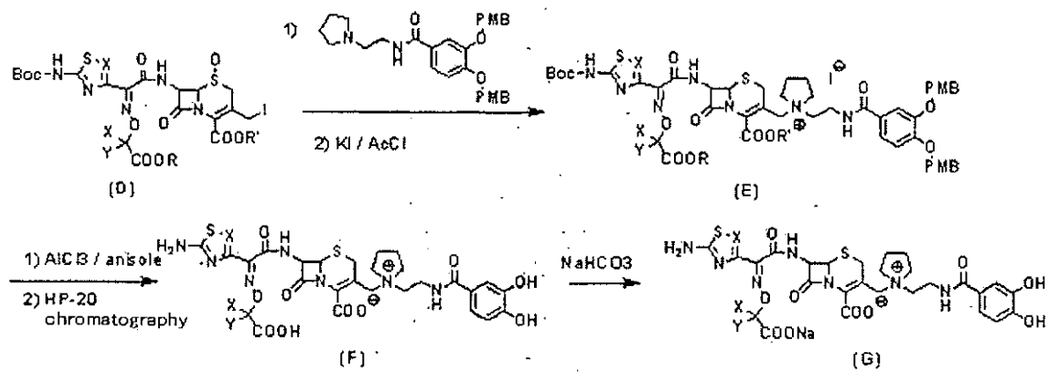
LC/MS (ES +): 485 ($M+H^+$)

[0132]

Reference Example 2

By methods below, Compound (F) or (G) was synthesized.

[Formula 88]



Cephem (D), which is a raw material obtained by a known method, was dissolved in DMF (5 V), and then an amine (equivalent mole) of side chain (a)-(n), shown above, was added, followed by stirring at room temperature for several hours. After ice-cooling, potassium iodide (7 equivalents) and acetyl chloride (5 equivalents) were added, subsequently stirring for 1 hour. To 5% brine (50 V) containing sodium thiosulfate was slowly added with stirring. The precipitated deposit was filtrated, and then washed with water, followed by lyophilization. The dried matter (E) was dissolved in methylene

chloride (20 V) and nitromethane (10 V), followed by adding, at room temperature, anisole (10 equivalents) and then 2M aluminum chloride/nitromethane solution (10 equivalents), subsequently stirring for 1 hour. After reacting, the reaction mixture was poured into cold 1M hydrochloric acid/acetonitrile/isopropyl ether (3/1/5). The aqueous layer was separated, subjected into HP-20 column chromatography, and then purified. After eluting with acetonitrile/water, the eluate was concentrated *in vacuo*, and then lyophilized to yield ojective (F). As required, desired compound (F) was dissolved in sodium hydrogen carbonate solution, and then subjected into HP-20 column chromatography. Eluted fractions were concentrated, and then lyophilized to yield sodium salt (G).

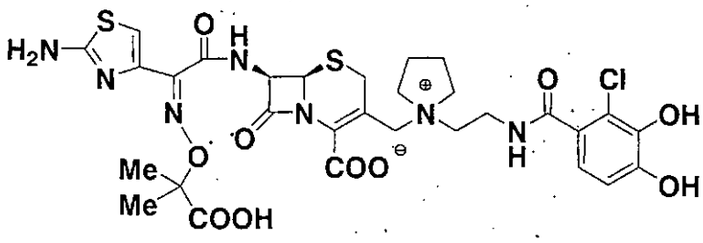
Examples of Compound (F) or (G) (Compound (I-12) - Compound (I-34)) are shown below.

[0133]

Example 12

Compound (I-12)

[Formula 89]



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

LC/MS (ES +): 752 ($M+H^+$)

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

Elementary analysis for $C_{30}H_{34}ClN_7O_{10}S_2 \cdot 3.8H_2O$

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

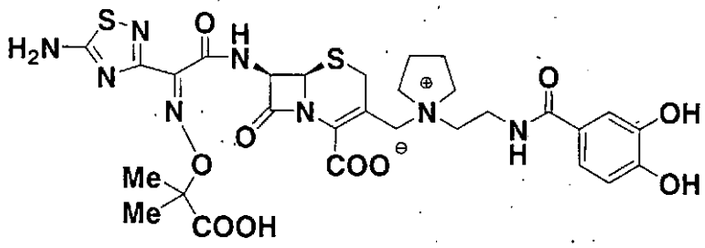
Found.: C, 43.91; H, 5.11; Cl, 4.32; N, 11.95; S, 7.81 (%)

[0134]

Example 13

Compound (I-13)

[Formula 90]



^{1}H-NMR (DMSO-d_6) □(delta): 1.40 (3H, s), 1.41 (3H, s), 1.72-2.10 (4H, m), 3.05-3.80 (10H, m), 3.85,5.02 (2H, ABq, J = 9.9 Hz), 5.09 (1H, d, J = 3.9 Hz), 5.67 (1H, dd, J = 3.9, 6.5 Hz), 6.72 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.14 (1H, d, J = 6 Hz), 7.23 (1H, s).

LC/MS (ES +): 719 ($M+H^+$)

IR (KBr) cm^{-1}: 3301, 1777, 1599, 1514, 1464

Elementary analysis for $C_{29}H_{34}ClN_8O_{10}S_2 \cdot 3.9H_2O$

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

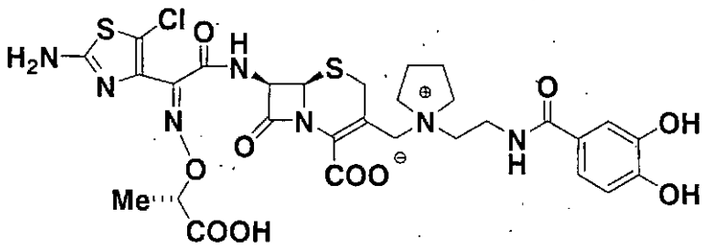
Found.: C, 44.14; H, 5.34; N, 14.20; S, 8.13 (%)

[0135]

Example 14

Compound (I-14)

[Formula 91]



^{1}H-NMR (DMSO-d_6) □(delta): 1.43(3H, d, J = 5.1 Hz), 1.84-2.16 (4H, m), 3.20-5.10 (13H, m), 5.14 (1H, d, J = 3.9 Hz), 5.74 (1H, dd, J = 3.9, 6.3 Hz), 6.78 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.21 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.31 (1H, s).

LC/MS (ES +): 738 ($M+H^+$)

IR (KBr) cm^{-1}: 3301, 1778, 1599, 1542, 1512

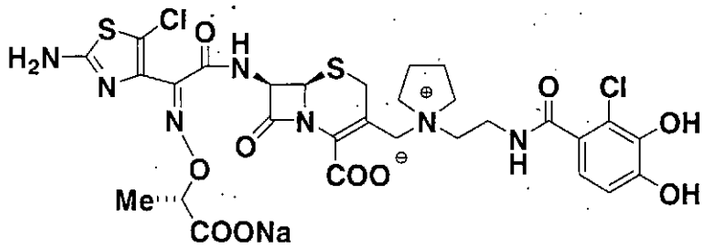
[0136]

Example 15

Compound (I-15)

000115

[Formula 92]



LC/MS (ES +): 772 ($M+H^+$)

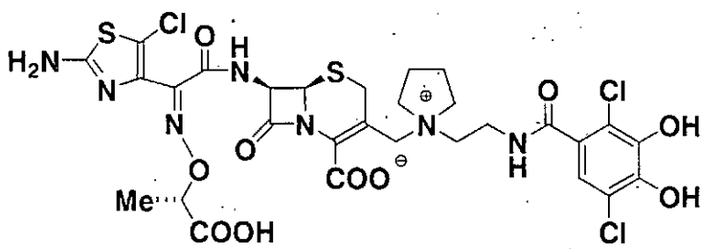
IR (KBr) cm^{-1}: 3292, 1771, 1589, 1537, 1473

[0137]

Example 16

Compound (I-16)

[Formula 93]



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

LC/MS (ES +): 808 ($M+H^+$)

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

Elementary analysis for $C_{29}H_{30}Cl_3N_7O_{10}S_2 \cdot 2.4H_2O$

Calcd.: C, 40.81; H, 3.83; N, 12.11 (%)

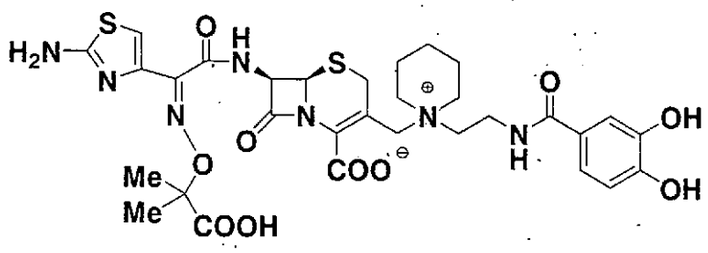
Found.: C, 40.96; H, 4.13; N, 11.53; (%)

[0138]

Example 17

Compound (I-17)

[Formula 94]



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

LC/MS (ES +): 732($M+H^+$)

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

Elementary analysis for $C_{31}H_{37}N_7O_{10}S_2 \cdot 4.5H_2O$

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

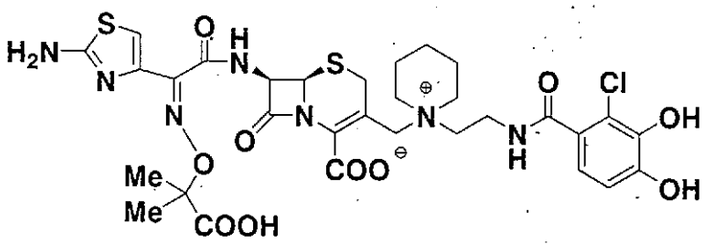
Found.: C, 45.80; H, 5.70; N, 12.06; S, 7.89 (%)

[0139]

Example 18

Compound (1-18)

[Formula 95]



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

LC/MS (ES +) :766 ($M+H^+$)

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

Elementary analysis for $C_{31}H_{36}ClN_7O_{10}S_2 \cdot 8H_2O$

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

006117

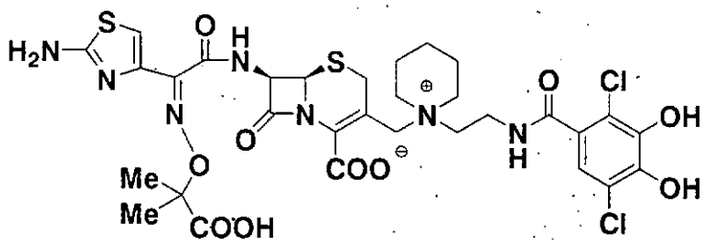
Found.: C, 40.90; H, 5.76; N, 10.77; S, 7.04 (%)

[0140]

Example 19

Compound (I-19)

[Formula 96]



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

LC/MS (ES +): 800 ($M+H^+$)

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

Elementary analysis for $C_{31}H_{35}Cl_2N_7O_{10}S_2 \cdot 5.0H_2O$

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

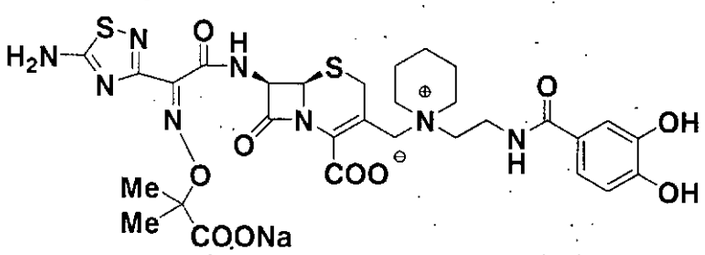
Found.: C, 41.80; H, 5.09; N, 11.01 (%)

[0141]

Example 20

Compound (I-20)

[Formula 97]



^{1}H-NMR (D_2O) □(delta): 1.36 (6H, S), 1.50-1.91 (6H, m), 2.92-4.06 (13H, m), 4.58-4.80 (1H, m), 5.21 (1H, d, J = 3.9 Hz), 5.72 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.58 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.04 (2H, bs).

LC/MS (ES +): 733 ($M+H^+$)

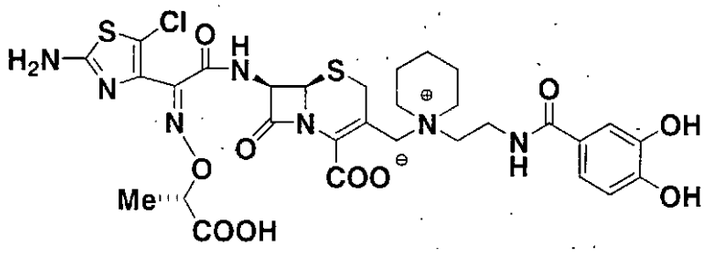
IR (KBr) cm^{-1}: 3296, 1772, 1592, 1519, 1468

[0142]

Example 21

Compound (I-21)

[Formula 98]



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

LC/MS (ES +): 752 ($M+H^+$)

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

Elementary analysis for $C_{30}H_{34}ClN_7O_{10}S_2 \cdot 3.8H_2O$

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

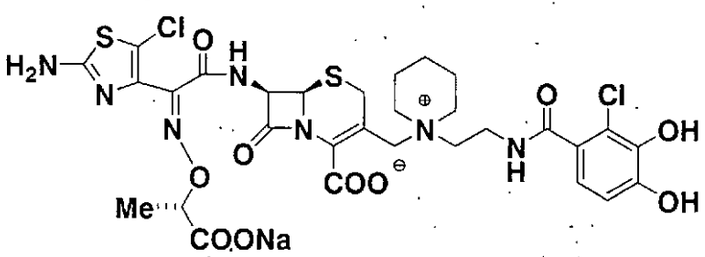
Found.: C, 43.91; H, 5.11; Cl, 4.32; N, 11.95; S, 7.81 (%)

[0143]

Example 22

Compound (I-22)

[Formula 99]



LC/MS (ES +): 786 ($M+H^+$)

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

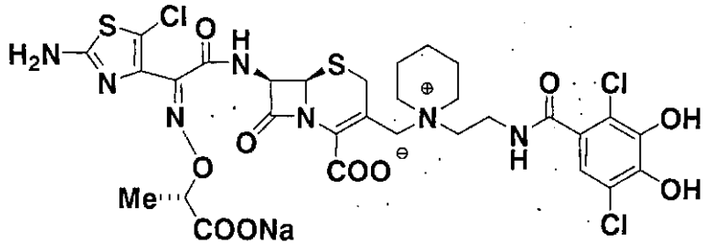
[0144]

C00119

Example 23

Compound (I-23)

[Formula 100]



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

LC/MS (ES +): 822 ($M+H^+$)

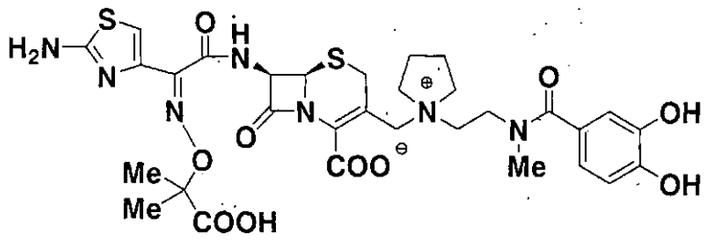
IR (KBr) cm^{-1}: 3298, 1770, 1600, 1538, 1470

[0145]

Example 24

Compound (I-24)

[Formula 101]



^{1}H-NMR (DMSO-d_6 + CD_3OD) □(delta): 1.45 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.83-2.21 (4H, m), 3.00 (3H, s), 3.25-3.97 (10H, m), 4.01, 4.96 (2H, Abq, J = 13.5 Hz), 5.14 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.74 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.72-6.80 (3H, m), 6.87 (1H, s).

LC/MS (ES +): 732 ($M+H^+$)

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

Elementary analysis for $C_{31}H_{37}N_7O_{10}S_2 \cdot 3.4H_2O$

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

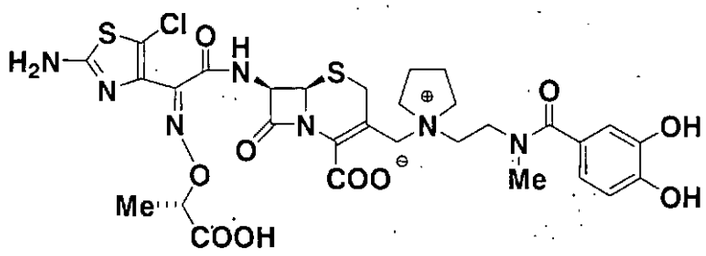
Found.: C, 46.95; H, 5.57; N, 12.36; S, 8.09 (%)

[0146]

Example 25

Compound (I-25)

[Formula 102]



^{1}H-NMR (DMSO-d_6 + CD_3OD) □(delta): 1.42 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.52-2.21 (4H, m), 2.99 (3H, s), 3.09-4.00 (10H, m), 4.05, 4.90 (2H, ABq, J = 12 Hz), 4.60 (1H, q, J = 6.9 Hz), 5.12 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.75 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.70-6.98 (3H, m).

LC/MS (ES +): 752 ($M+H^+$)

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

Elementary analysis for $C_{30}H_{34}ClN_7O_{10}S_2 \cdot 1.9H_2O$

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

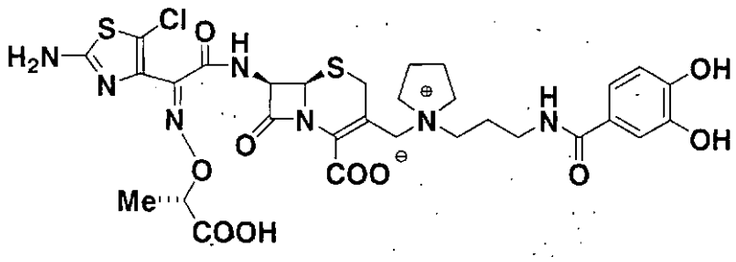
Found.: C, 45.82; H, 4.84; Cl, 4.51; N, 12.45 (%)

[0147]

Example 26

Compound (I-26).

[Formula 103]



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

LC/MS (ES +): 752 ($M+H^+$)

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

Elementary analysis for $C_{30}H_{39}ClN_7O_{10}S_2 \cdot 2.5H_2O$

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

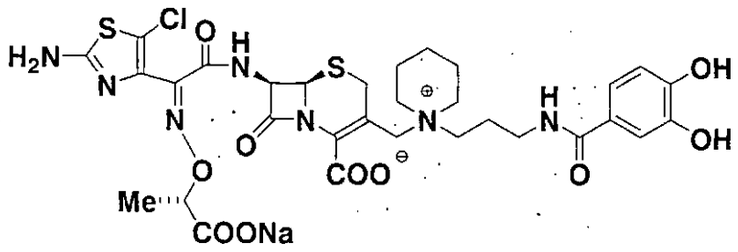
Found.: C, 45.20; H, 4.93; Cl, 4.45; N, 12.30 (%)

[0148]

Example 27

Compound (I-27)

[Formula 104]



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

LC/MS (ES +): 766 ($M+H^+$)

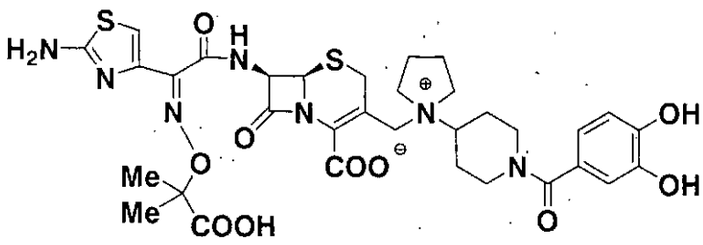
IR (KBr) cm^{-1}: 3929, 1776, 1594, 1543, 1447, 1397

[0149]

Example 28

Compound (I-28)

[Formula 105]



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

LC/MS (ES +): 758 ($M+H^+$)

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

Elementary analysis for $C_{33}H_{39}N_7O_{10}S_2 \cdot 3.5H_2O$

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

000122

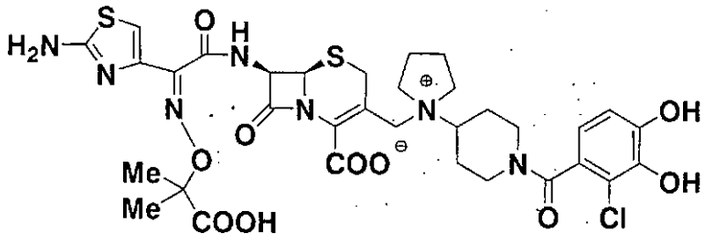
Found.: C, 48.28; H, 5.65; N, 11.94 (%)

[0150]

Example 29

Compound (I-29)

[Formula 106]



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

LC/MS (ES +): 792 ($M+H^+$)

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

Elementary analysis for $C_{33}H_{38}ClN_7O_{10}S_2 \cdot 4.8H_2O$

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

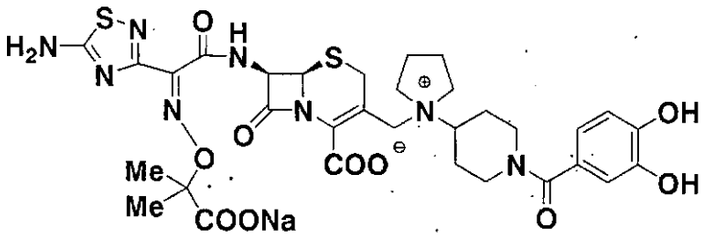
Found.: C, 45.10; H, 5.46; Cl, 4.03; N, 11.16; S, 7.30 (%)

[0151]

Example 30

Compound (I-30)

[Formula 107]



^{1}H-NMR (D_2O) □(delta): 1.34 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.52-2.29 (8H, m), 2.68-3.80 (11H, m), 3.88,4.53 (2H, ABq, J = 13.8 Hz), 5.17 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.71 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.60-6.82 (3H, m).

LC/MS (ES +): 759.($M+H^+$)

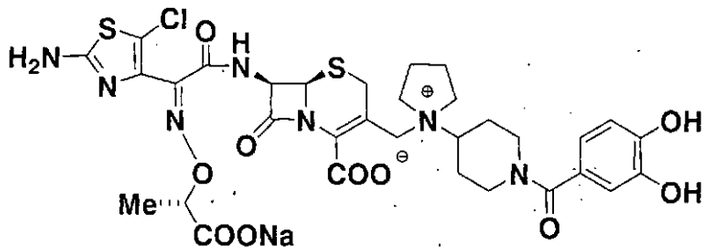
IR (KBr) cm^{-1}: 3309, 1772, 1588, 1526, 1448

[0152]

Example 31

Compound (I-31)

[Formula 108]



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

LC/MS (ES +): 778 ($M+H^+$)

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

Elementary analysis for $C_{32}H_{35}ClN_7O_{10}S_2Na \cdot 7.5H_2O$

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

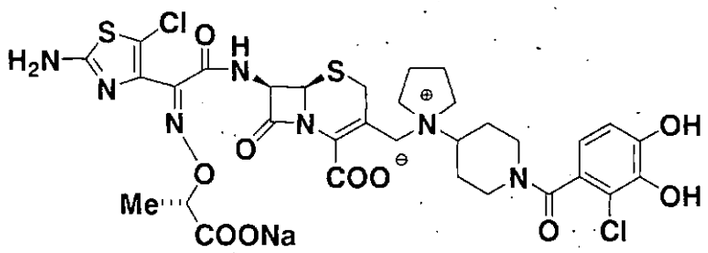
Found.: C, 41.09; H, 5.39; Cl, 3.79; N, 10.48 (%)

[0153]

Example 32

Compound (I-32)

[Formula 109]



LC/MS (ES +): 812 ($M+H^+$)

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

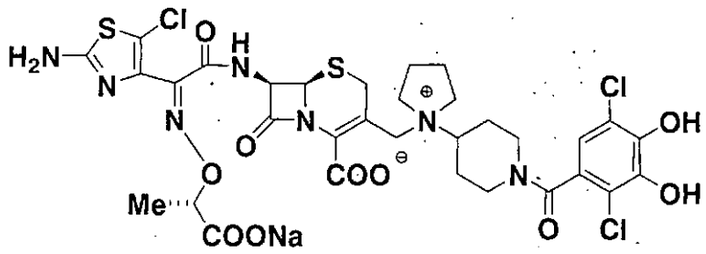
[0154]

Example 33

000124

Compound (I-33)

[Formula 110]



LC/MS (ES +): 845 ($M+H^+$)

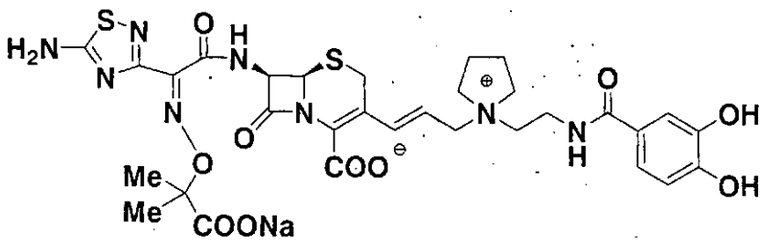
IR (KBr) cm^{-1}: 3315, 1769, 1597, 1540

[0155]

Example 34

Compound (I-34)

[Formula 111]



LC/MS (ES +): 745 ($M+H^+$)

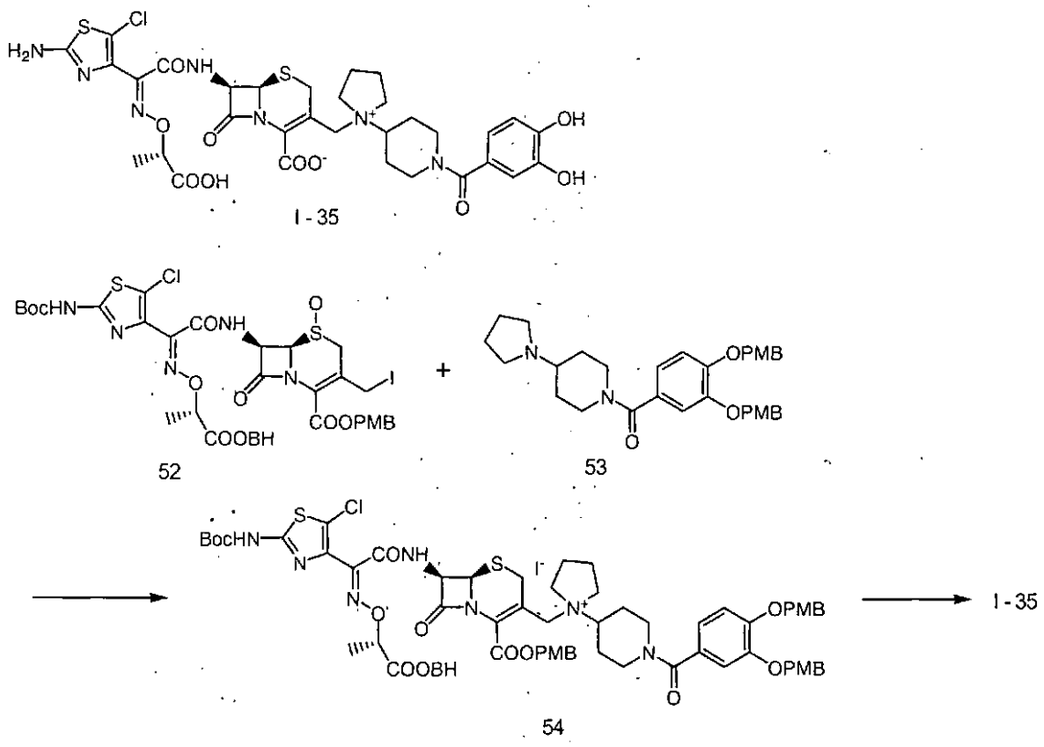
IR (KBr) cm^{-1}: 3305, 1770, 1673, 1589, 1521

[0156]

Example 35

Synthesis of Compound (I-35)

[Formula 112]



Step (1): Compound 52 + Compound 43 → Compound 54

Compound 52 (3.65 g, 3.58 mmol) and Compound 53(1.90 g, 3.58 mmol) were dissolved in dimethylformamide (10 ml), followed by stirring at room temperature for 6 hours. To the reaction solution was added DMF (30ml), subsequently cooling to -40°C, and then potassium iodide (4.16 g, 25.06 mmol) followed by AcCl(1.022 ml, 14.32 mmol) were added. After stirring for 1 hour under ice-cooling, the reaction solution was poured to the mixed solution of ethyl acetate and aqueous $NaHSO_3$ solution. The organic layer was separated, washed with water, dried, and then evaporated to yield Compound 54 as a powder. The resulting Compound 54 was used for the next reaction without purification.

Step (2): Compound 54 → Compound (I-35)

Compound 54 (3.58 mmol) was dissolved in methylene chloride (20 ml) and anisole (3.9 ml), followed by cooling to -30°C. 2M $AlCl_3$-nitromethane solution (17.9 ml, 35.8 mmol) was then added, subsequently stirring for 30 minutes. To the reaction solution was then added i-Pr_2O (40 ml) followed by 2M-hydrochloric acid, subsequently stirring for 5 minutes. As a result, oily deposit precipitated. The supernatant solution was removed by decantation, and then dilute hydrochloric acid and MeCN were added to the deposit to

dissolve. HP-20SS resin was added to the solution, followed by concentration, and then subjected into HP-20SS column chromatography, subsequently eluting with water-acetonitrile. Fractions containing the desired compound were concentrated *in vacuo*, and then lyophilized to yield Compound (I-35) as a powder (180 mg, 6% yield).

Compound (I-35):

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

MS(ESI): 778 $^+$ $(M+H)^+$

Elementary analysis for $C_{32}H_{36}N_7O_{10}S_2Cl_1 \cdot 5.5H_2O$

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

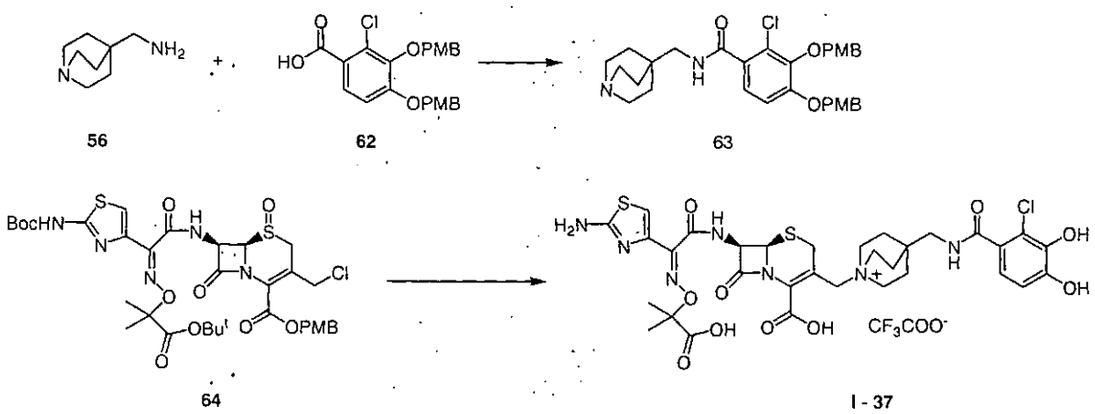
Found.: C, 43.78; H, 5.26; N, 11.29; S, 7.39; Cl, 3.93 (%)

[0157]

Example 37

Synthesis of Compound (I-37)

[Formula 113]



Step (1): Compound 62 → Compound 63

To a solution of Compound 62 (1.72 g, 4.0 mmol) in dimethylformamide (7 mL), under ice-cooling with stirring, was added 1-hydroxybenzotriazole (595 mg, 4.40 mmol) and hydrochloric acid salt of ethyldimethylaminopropylcarbodiimide (843 mg, 4.40 mmol). After stirring at room temperature for 1 hour, the reaction solution was ice-cooled again, a solution of Compound 56 (1.03 g, 7.37 mmol) in dimethylformamide (3 mL) was added over 5 minutes. After stirring at the same temperature for 4 hours, the solvent was

evaporated under reduced pressure. The residue was poured into cold water (30 mL), and then adjusted to pH 10 with 20% aqueous sodium carbonate solution. The precipitation was filtrated, and then dried *in vacuo* to yield Compound 63 (1.99 g, 90% yield).

Compound 63:

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

Step (2): Compound 64 → Compound (I-37)

To a solution of Compound 64 (637 mg, 0.8 mmol) in dimethylformamide (2.0 mL) was added Compound 63(507 mg, 0.92 mmol) and sodium bromide (165 mg, 1.6 mmol) under ice-cooling. The reaction solution was stirred for 3 hours in a water bath at 15°C, and then dimethylformamide (4 mL) was added, and subsequently cooled to -40°C. At -40°C, phosphorus tribromide (151 µL, 1.6 mmol) was then added, followed by stirring at the same temperature for 1 hour. The reaction solution was poured into 5% brine (100 mL), subsequently stirring for 15 minutes, and then the precipitation was filtrated. The filter residue was then dried *in vacuo* to yield a light brown solid. A solution of this solid in methylene chloride (4 mL) was added to a solution of TFA (7.0 mL) with anisole (746 µL) under ice-cooling with stirring. This reaction solution was stirred at room temperature for 1.5 hours, and then TFA was evaporated under reduced pressure, while maintaining the temperature of the water bath at 25°C or below. The residue was added into diisopropyl ether (80 mL) under ice-cooling with stirring, followed by filtrating the precipitation. The residue was concentrated *in vacuo* to yield Compound (I-37) (808 mg, 69% yield) as a powder.

Compound (I-37):

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

Elementary analysis for $C_{30}H_{37}ClF_3N_7O_{12}S_2 \cdot 4.0\,H_2O \cdot 0.4CF_3COOH \cdot 0.3(C_3H_7OC_3H_7)$

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

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

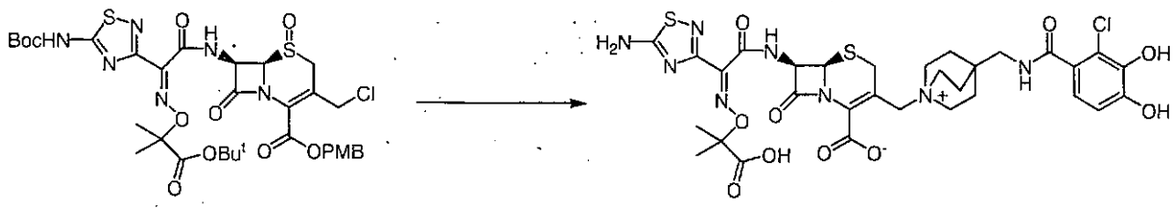
[0158]

Example 38

Synthesis of Compound (I-38)

000128

[Formula 114]



61 I-38

Step (1): Compound 61 → Compound (I-38)

To a solution of Compound 61 (675 mg, 0.8 mmol) in dimethylformamide (2.0 mL) was added Compound 63 (485 mg, 0.88 mmol) and sodium bromide (165 mg, 1.6 mmol) under ice-cooling. The reaction solution was stirred for 3 hours in a water bath at 15°C, and then dimethylformamide (4 mL) was added thereto, and subsequently cooled to -40°C. At -40°C, phosphorus tribromide (151 µL, 1.6 mmol) was then added thereto, followed by stirring at the same temperature for 1 hour. The reaction solution was poured into 5% brine (100 mL), subsequently stirring for 15 minutes, and then the precipitation was filtrated. The filter residue was dried *in vacuo* to yield a light brown solid. A solution of this solid in methylene chloride (4 mL) was added to a solution of TFA(7.0 mL) with anisole (738 µL, 6.76 mmol) under ice-cooling with stirring. This reaction solution was stirred at room temperature for 1.5 hours, and then TFA was evaporated under reduced pressure, while maintaining the temperature of the water bath at 25°C or below. The residue was added into diisopropyl ether (80 mL) under ice-cooling with stirring, followed by filtrating the precipitation. This solid was dried, dissolved in aqueous sodium hydrogen carbonate, and then subjected into ODS column chromatography, followed by eluting the desired compound with water-acetonitrile. The fractions containing the desired compound were concentrated *in vacuo*, and then the concentrated solution was lyophilized to yield a powder (264 mg). This powder was dissolved in water/acetonitrile/0.1M HCl. HP20SS was added thereto, concentrated, and then subjected into HP column chromatography eluting the desired compound with water-acetonitrile. The fractions containing the desired compound were concentrated *in vacuo*, and then the concentrated solution was lyophilized to yield Compound (I-38) (100 mg, 13% yield) as a powder.

Compound (I-38):

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

Elementary analysis for $C_{31}H_{35}ClN_8O_{10}S_2 \cdot 4.9H_2O$

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

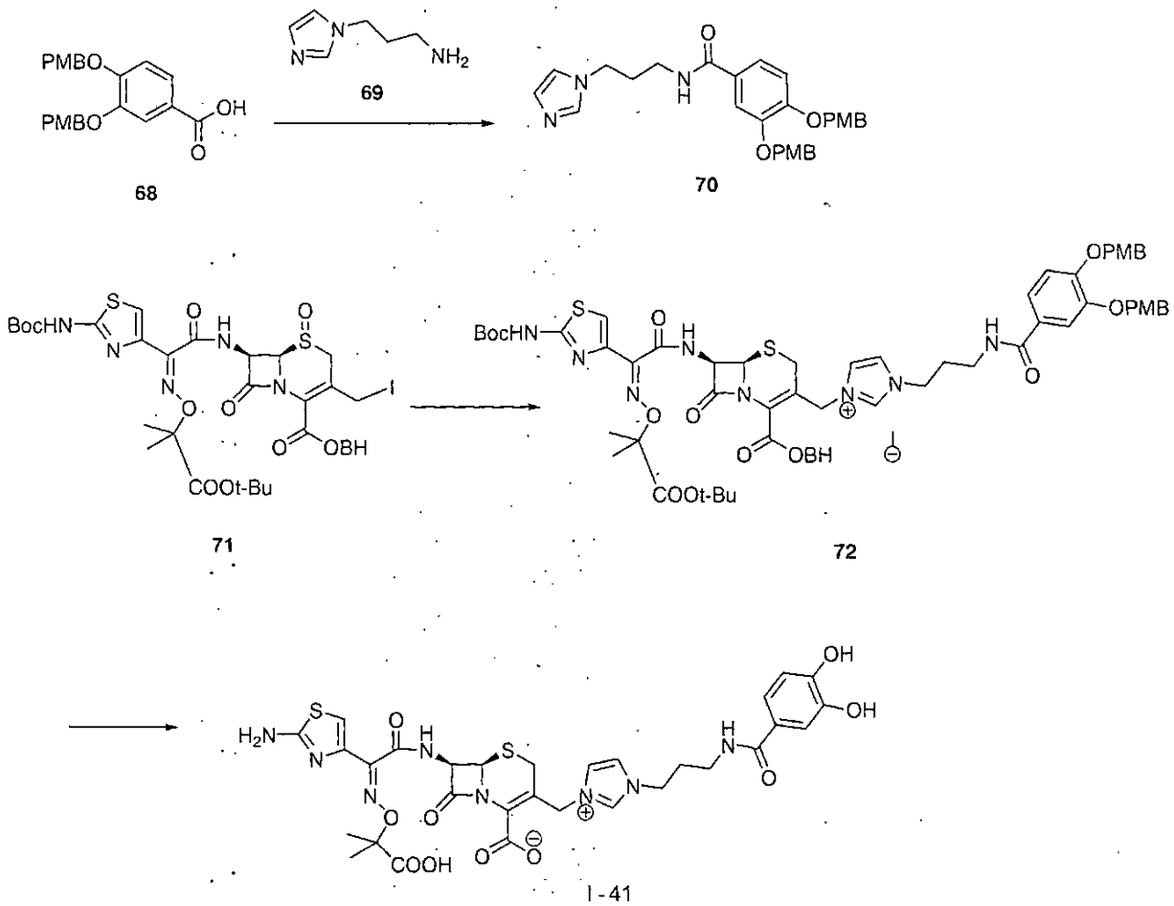
Found.: C, 42.92 ; H, 5.30 ; N, 12.92 ; S, 7.39 (%)

[0159]

Example 41

Synthesis of Compound (I-41)

[Formula 115]



Step (1): Compound 68 → Compound 70

Compound 68 (1.58 g, 4.00 mmol) was dissolved in dichloromethane (30 ml), and then Compound 69 (0.48 ml, 4.00 mmol) and WSCD·HCl (920 mg, 4.80 mmol) were added, followed by stirring at room temperature for 3 hours. After adding water, the organic layer

000130

was washed with water, washed with saturated brine, and then dried over magnesium sulfate, subsequently evaporating the solvent under reduced pressure. Diethyl ether was added to the resulting residue, and then filtrated to yield Compound 70 as a colorless powder (1.71 g, 85% yield).

Compound 70:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 2.09 (2H, m), 3.43 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.03 (2H, t, J = 6.9 Hz), 5.09 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.28 (1H, t, J = 6.5 Hz), 6.86-6.91 (5H, m), 6.96 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.31-7.36 (4H, m), 7.45-7.50 (2H, m).

Step (2): Compound 71 → Compound 72 → Compound (I-41)

Compound 71 (934 mg, 1.00 mmol) was dissolved in dimethylformamide (2 ml), and then Compound 70 (0.48 ml, 4.00 mmol) was added, followed by stirring at room temperature for 2.5 hours. Dimethylformamide (6 ml) was added, and then the reaction solution was cooled to -40°C. Subsequently, potassium iodide (1.16 g, 7.00 mmol) and acetyl chloride (0.357 ml, 5.00 mmol) were added, and the mixture was allowed to warm up to 0°C over 1 hour and further stirring at 0°C for 1 hour. Ethyl acetate and aqueous $NaHSO_4$ solution were added. The organic layer was washed with water, washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtrated, and then concentrated *in vacuo* to yield Compound 72 as a powder.

The above-described crude Compound 72 (1.42 g) was dissolved in methylene chloride (15 ml) and anisole (1.1 ml), and subsequently cooled to -25°C. 2M $AlCl_3$-nitromethane solution (5.0 ml) was added, followed by stirring at temperature between -25°C and -5°C for 1 hour. The reaction solution was then transferred into a solution of 1N-HCl:MeCN (1:1) at 0°C. Diisopropyl ether was added, followed by separation and extraction. To the aqueous layer was added HP-20SS resin, and then acetonitrile was evaporated under reduced pressure. The mixed solution was subjected into HP-20SS column chromatography eluting the desired compound with acetonitrile-water. Fractions containing the desired compound were collected, and then concentrated *in vacuo*. The concentrated solution was lyophilized to yield Compound (I-41) as a powder (470 mg, 60% yield).

Compound (I-41):

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) □(delta): 1.42 (6H, br), 2.05 (2H, br), 3.17-4.20 (6H, m), 4.87 (1H, d, J = 12.0 Hz), 5.03 (1H, m), 5.15 (1H, d, J = 12.0 Hz), 5.71 (1H, m), 6.71 (1H, s), 6.77 (1H,

d, J = 4.0 Hz), 7.16 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.28 (3H, br), 7.76 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.27 (1H, br), 9.28 (1H, s), 9.52 (1H, br).

MS(ESI): 729 $^{+}$ (M+H) $^{+}$

Elementary analysis for $C_{30}H_{32}N_8O_{10}S_2 \cdot 3.0H_2O$

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

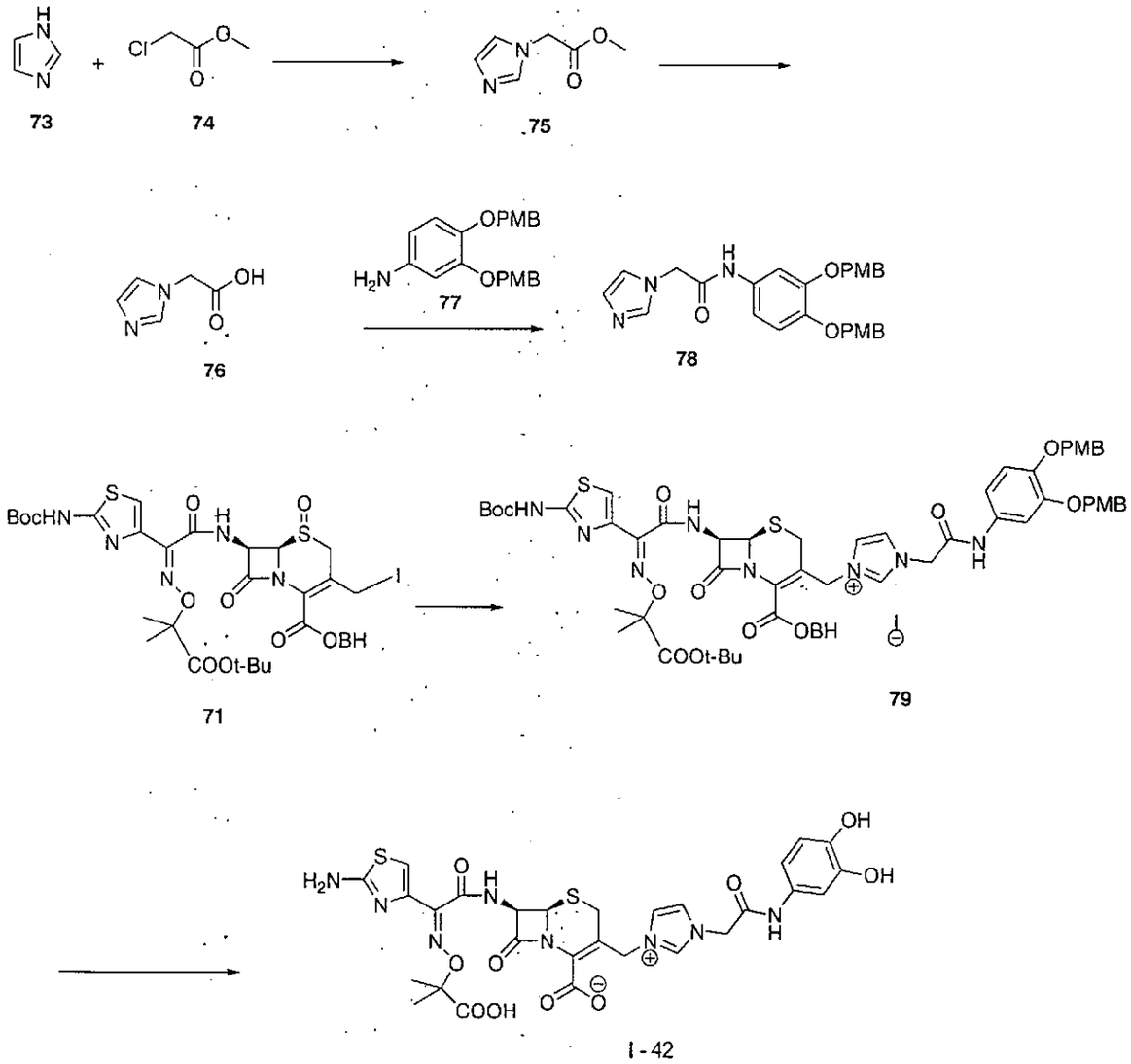
Found.: C, 46.03; H, 4.89; N, 14.31; S, 8.19 (%)

[0160]

Example 42

Synthesis of Compound (I-42)

[Formula 116]



Step (1): Compound 73 + Compound 74 → Compound 75 → Compound 76

To Compound 73 (2.04 g, 30.0 mmol) was added toluene (8 ml), dimethylformamide (0.8 mL), potassium iodide (199 mg, 1.2 mmol), and potassium carbonate (3.73 g, 27 mmol), subsequently stirring at room temperature for 15 minutes. To the reaction solution was added Compound 74 (3.94 ml, 45 mmol), followed by stirring at 65°C for 2 hours. Ethyl acetate and water were added to the reaction solution. The organic layer was washed with water, washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtrated, and then concentrated *in vacuo* to yield Compound 75(3.28 g).

To Compound 75 (3.28 g, 23.4 mmol) was added water (10 ml), followed by heating at reflux for 5 hours. The reaction solution was concentrated, followed by adding methanol thereto, and then filtration yielded Compound 76 (3.28 g).

Compound 76:

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) □(delta): 4.82 (2H, s), 6.89 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.63 (1H, s).

Step (2): Compound 76 + Compound 77 → Compound 78

To Compound 76 (126 mg, 1.0 mmol) was added dichloromethane (4 ml), Compound 77 (365 mg, 1.00 mmol), and WSCD·HCl (249 mg, 1.30 mmol), followed by stirring at 0°C for 1 hour and then at room temperature for 1 hour. Dimethylformamide (2 ml) was added, subsequently stirring for 1 hour, and then concentrated *in vacuo* to evaporate dichloromethane. Dimethylformamide (2 ml) was added, and then allowed to stand for 3 days. Dichloromethane and water were then added. The organic layer was washed with water, washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, and then filtrated to yield Compound 78 (390 mg, 58% yield, 70% potency).

Step (3): Compound 71 + Compound 78 → Compound 79 → Compound (I-42)

Compound 71 (538 mg, 0.58 mmol) was dissolved in dimethylformamide (2 ml), and then Compound 78 (390 mg, 0.58 mmol, 70% potency) was added thereto, followed by stirring at 0°C for 2 hours and then at room temperature for 3 hours. Dimethylformamide (6 ml) was added, and then the reaction solution was cooled to -40°C. Subsequently, potassium iodide (670 mg, 4.04 mmol) and acetyl chloride (0.206 ml, 2.88 mmol) were added, followed by stirring at -40°C for 30 minutes and further at 0°C for 1 hour. Ethyl acetate and aqueous $NaHSO_4$ solution were added. The organic layer was washed with water, washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtrated, and then concentrated *in vacuo* to yield Compound 79 as a powder.

The above-described crude Compound 79 was dissolved in methylene chloride (10 ml) and anisole (0.63 ml), followed by cooling to -30°C. 2M $AlCl_3$-nitromethane solution (2.89

ml) was added thereto, subsequently stirring at temperature between -30°C and -10°C for 1 hour. The reaction solution was transferred into a solution of 1N-HCl:MeCN (1:1) at 0°C. Diisopropyl ether was added, and then the solution was separated. HP-20SS resin was added to the aqueous layer, and then acetonitrile was evaporated under reduced pressure. The mixed solution was subjected into HP-20SS column chromatography, subsequently eluting the desired compound with acetonitrile-water. Fractions containing the desired compound were collected, and then concentrated *in vacuo*. The concentrated solution was lyophilized to yield Compound (I-42) as a powder (70 mg, 17% yield).

Compound (I-42):

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

MS(ESI): 701 $^+$ $(M+H)^+$

Elementary analysis for $C_{28}H_{28}N_8O_{10}S_2 \cdot 4.4H_2O$

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

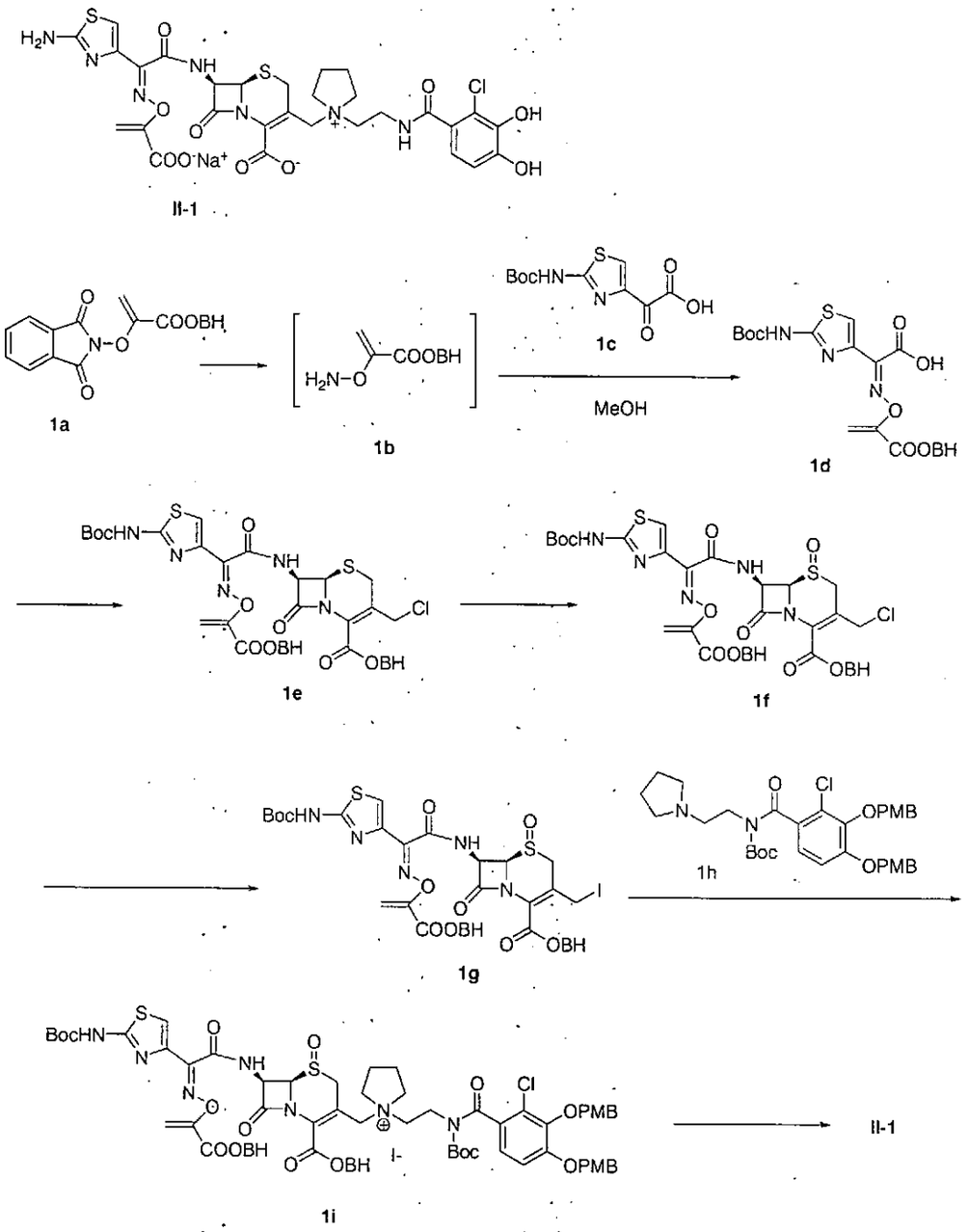
Found.: C, 43.12; H, 4.76; N, 14.37; S, 8.22 (%)

[0161]

Example 43

Synthesis of Compound (II-1)

[Formula 117]



Step (1): Compound 1a → Compound 1d

Compound 1a (3 g, 7.51 mmol) was disolved in methylene chloride (30 mL), followed by cooling to -30°C, and then methylhydrazine (0.402 mL, 7.51 mmol) was added thereto, subsequently stirring for 40 minutes. The reaction solution was filtrated, and then to the filtrate was added methanol (15 mL) followed by Compound 1c (2.045 g, 7.51 mmol),

subsequently stirring. The reaction solution was concentrated *in vacuo*, and then to the residue was purified water, followed by extraction with ethyl acetate. The separated organic layer was washed with purified water, washed with saturated brine, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. Magnesium sulfate was removed by filtration, and then the solvent was evaporated under reduced pressure to yield Compound 1d as a yellow oily substance (3.96 g, 100% yield.).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 7.40-7.13 (10H, m), 6.86 (1H, s), 5.71-5.56 (2H, m), 1.11 (9H, s).

Step (2): Compound 1d → Compound 1e

Hydrochloric acid salt (3.41 g, 7.56 mmol) of diphenylmethyl 7-amino-3-chloromethyl-3-cephem-4-carboxylate was suspended in ethyl acetate (40 mL), and then Compound 1d was added thereto, and subsequently cooled to -40°C. To the reaction solution was added phenyl dichlorophosphate (1.356 mL, 9.08 mmol), and then added drop-wise N-methylmorpholine (2.459 mL, 22.69 mmol), followed by stirring at -40°C. To the reaction solution was then added aqueous 10% succinic acid solution. The organic layer was separated, washed with aqueous 5% sodium hydrogen carbonate, washed with purified water, and then washed with saturated brine. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and then magnesium sulfate was removed by filtration. The solvent was evaporated under reduced pressure, and then the resulting residue was purified by silica gel chromatography to yield 1e as a yellow oily substance (3.65 g, 49% yield).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 7.46-7.20 (21H, m), 6.93 (1H, s), 6.92 (1H, s), 5.89 (1H, dd, J = 9.2, 5.0 Hz), 5.87 (1H, d, J = 1.8 Hz), 5.63 (1H, d, J = 1.8 Hz), 4.87 (1H, d, J = 5.0 Hz), 4.47 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.29 (1H, d, J = 11.1 Hz), 3.42 (1H, d, J = 18.5 Hz), 3.23 (1H, d, J = 18.8 Hz), 1.52 (9H, s).

Step (3): Compound 1e → Compound 1f

Compound 1e (3.67 g, 3.71 mmol) was dissolved in methylene chloride (40 mL), and subsequently cooled to -30°C. 65% *m*-chloroperbenzoic acid (0.984 g, 3.71 mmol) was added, followed by stirring for 80 minutes. Aqueous 1% sodium hydrogen sulfite solution (40 mL) was added, and then the organic layer was separated. The organic layer washed with aqueous 5% sodium hydrogen carbonate, washed with purified water, washed with saturated brine, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. Magnesium sulfate was removed by filtration, and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was subjected into silica gel chromatography to yield Compound 1f as a yellow oily substance (2.67 g, 77% yield).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 7.49-7.26 (24H, m), 6.94 (1H, s), 6.89 (1H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.8, 4.7 Hz), 5.75 (1H, d, J = 2.0 Hz), 5.57 (1H, d, J = 2.0 Hz), 5.29 (1H, br s), 4.88 (1H, d, J = 12.4 Hz), 4.13-4.10 (1H, m), 3.37 (1H, d, J = 18.6 Hz), 2.81 (1H, d, J = 19.7 Hz), 1.52 (9H, s).

Step (4): Compound 1f → Compound 1g

Compound 1f (2.67 g, 2.8 5mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (25 mL), and then degassed under light-shielded condition. Under nitrogen atmosphere, to the reaction solution was then added potassium iodide (1.28 g, 8.55 mmol), subsequently stirring. To the reaction solution was then added aqueous 4% sodium hydrogensulfite solution (25 mL), followed by extraction from the aqueous layer with ethyl acetate. The separated organic layer was washed with purified water, washed with saturated brine, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. Magnesium sulfate was removed by filtration, and then the solvent was evaporated under reduced pressure to yield Compound 1g as a yellow oily substance.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 7.50-7.26 (36H, m), 6.98 (1H, s), 6.90 (1H, s), 6.12 (1H, dd, J = 9.5, 4.6 Hz), 5.73 (1H, d, J = 1.9 Hz), 5.54 (1H, d, J = 1.9 Hz), 5.28 (1H, br s), 4.74 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.10-4.04 (1H, m), 3.30 (1H, d, J = 17.2 Hz), 2.96 (1H, d, J = 18.1 Hz), 1.59-1.47 (9H, m).

Step (5): Compound 1g → Compound 1i → Compound (II-1)

Compound 1g (1.12 g, 1 mmol) was dissolved in dimethylacetamide (3 mL), and then Compound 1h (659 mg, 1 mmol) was added thereto, subsequently stirring at room temperature for five and half hours. To the reaction solution was added purified water, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with purified water, washed with saturated brine, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. Magnesium sulfate was removed by filtration, and then the solvent was evaporated under reduced pressure to yield Compound 1i.

Then, Compound 1i was dissolved in methylene chloride (15 mL), and subsequently cooled to -50°C. To the reaction solution was then added phosphorus tribromide (0.189 mL, 2 mmol), followed by stirring at -50°C for 1 hour. Anisole (1.09 mL, 10 mmol) and 2 mol/L aluminum chloride/nitromethane solution (5 mL, 10 mmol) were then added thereto, followed by stirring at 0°C. To the reaction solution was then added purified water (30 mL) and diisopropyl ether (50 mL). To the reaction solution was added acetonitrile and 2 N hydrochloric acid, and then the precipitation was dissolved, subsequently the aqueous layer was separated. The organic layer was extracted with a mixed solution of

water/acetonitrile/dilute hydrochloric acid, and then to the combined aqueous layer was HP20SS resin, followed by concentration. The concentrated suspension was subjected into HP20SS/ODS column chromatography, subsequently eluting with water-acetonitrile. An aqueous 0.2 N sodium hydroxide solution was used for fractions containing the desired compound to obtain a sodium salt, and then concentrated *in vacuo*. The concentrated solution was lyophilized to yield Compound (II-1) as a powder (245 mg, 32% yield).

MS (m+1) = 736.00

Elementary analysis for $C_{29}H_{29}Cl_1N_7O_{10}S_2Na_1(H_2O)_{4.5}(NaHCO_3)_{1.1}$

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

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

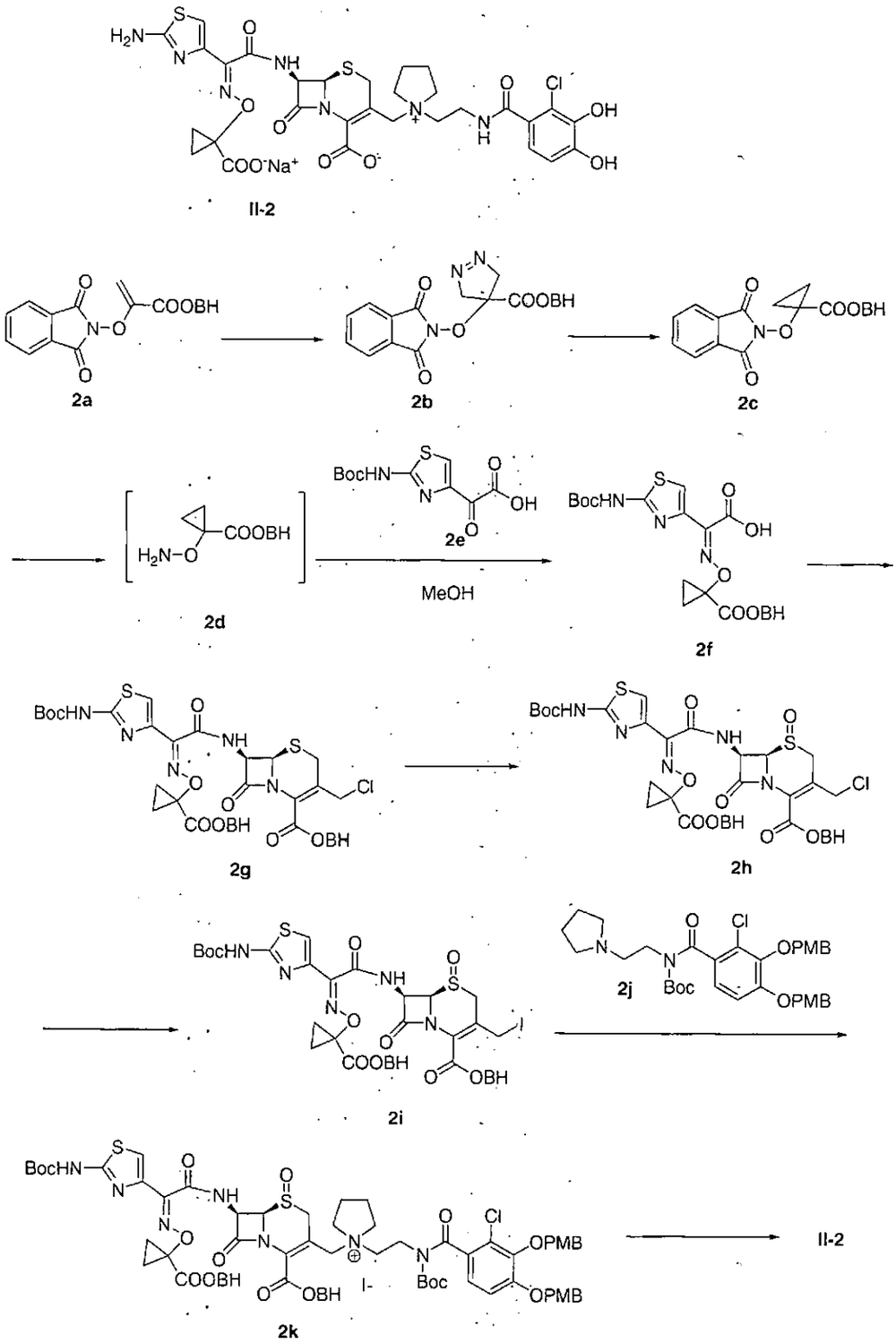
^{1}H-NMR (D_2O) □(delta): 7.18 (1H, s), 6.78-6.75 (2H, m), 5.91 (1H, d, J = 4.9 Hz), 5.32-5.28 (2H, m), 5.15 (1H, br s), 4.74-4.82 (1H, m), 4.10 (1H, d, J = 13.9 Hz), 3.82-3.54 (13H, m), 2.21-2.07 (5H, m).

[0162]

Example 44

Synthesis of Compound (II-2)

[Formula 118]



Step (1): Compound 2a → Compound 2b

Compound 2a (3.77 g, 9.44 mmol) was suspended in diethyl ether (280 mL), and then an ether solution (100 mL) of diazomethane (29.1 mmol), prepared from N-methyl-N-nitrosourea (3 g, 29.1 mmol), was added. After stirring at 0°C overnight, diethyl ether was concentrated *in vacuo* until the volume reached about 200 mL, and then filtrated. Collection of the filtrated residue yielded Compound 2b (2.911 g, 70% yield). This was used for the next step (2) without purification, *etc.*

Step (2): Compound 2b → Compound 2c

Compound 2b (2.911 g, 6.59 mmol) was suspended in toluene (30 mL), and then subjected to heating at reflux for 8 hours and 30 minutes. After the reaction solution was cooled, the precipitated solid was filtrated, and then dried *in vacuo* to yield Compound 2c (1.35 g, 3.28 mmol).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) □(delta): 7.85 (4H, s), 7.50-7.21 (10H, m), 6.86 (1H, s), 1.78 (2H, dd, J = 8.6, 5.4 Hz), 1.52 (2H, dd, J = 8.6, 5.4 Hz).

Step (3): Compound 2c → Compound 2g

Compound 2c (1.35 g, 3.27 mmol) was used, and treated similarly as described above to yield Compound 2g (2.52 g, 92% yield).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 8.19 (1H, br s), 8.02 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.49-7.18 (27H, m), 6.97 (1H, s), 6.89 (1H, s), 5.98 (1H, dd, J = 9.1, 5.0 Hz), 5.02 (1H, d, J = 5.0 Hz), 4.52 (1H, d, J = 11.8 Hz), 4.32 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.48 (1H, d, J = 18.3 Hz), 3.23 (1H, d, J = 18.3 Hz), 1.75-1.54 (15H, m).

Step (4): Compound 2g → Compound 2h

Compound 2g (2.52 g, 2.5 mmol) was used, and treated similarly to described above to yield Compound 2h (2.07 g, 87% yield).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 8.32 (1H, br s), 7.86 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.49-7.20 (27H, m), 6.97 (1H, s), 6.91 (1H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.7, 4.5 Hz), 4.90 (1H, d, J = 13.4 Hz), 4.54 (1H, dd, J = 4.6, 1.3 Hz), 4.18 (1H, d, J = 12.3 Hz), 3.73 (1H, d, J = 18.5 Hz), 3.32 (1H, d, J = 18.6 Hz), 1.64-1.53 (15H, m).

Step (5): Compound 2h → Compound 2i

Compound 2h (2.07 g, 2.18 mmol) was used, and treated similarly as described above to yield Compound 2i (2.23 g, 91% yield).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 8.36 (1H, br s), 7.86 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.50-7.10 (23H, m), 6.98 (1H, s), 6.90 (1H, s), 6.11 (1H, dd, J = 9.7, 4.9 Hz), 4.75 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.52

(1H, dd, J = 4.9, 1.1 Hz), 4.07 (1H, d, J = 9.5 Hz), 3.66 (1H, d, J = 18.8 Hz), 3.49 (1H, d, J = 18.8 Hz), 1.69-1.43 (15H, m).

Step (6): Compound 2i → Compound 2k → Compound (II-2)

Compound 2i (1.12 g, 1 mmol) was used, and treated similarly as described above to yield Compound (II-2) (312 mg, 40% yield).

MS (m+1) = 750.00

Elementary analysis for $C_{30}H_{31}ClN_7O_{10}S_2Na(H_2O)_3(NaHCO_3)_1(NaCl)_{1.5}(H_2O)_{1.3}$

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

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

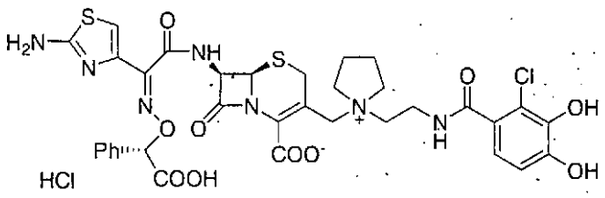
^{1}H-NMR (D_2O) □(delta): 7.03 (1H, br s), 6.84-6.73 (2H, m), 5.84 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.34 (1H, d, J = 4.5 Hz), 4.76-4.71 (1H, m), 4.11 (1H, d, J = 13.3 Hz), 3.98-3.42 (11H, m), 2.31-2.05 (4H, m), 1.43-1.17 (4H, m).

[0163]

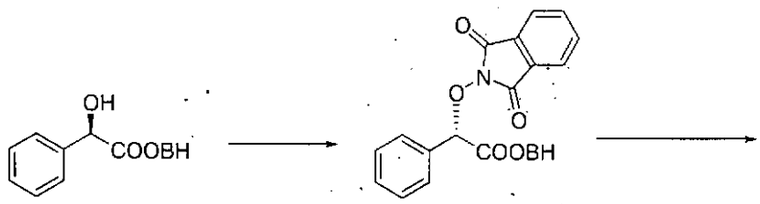
Example 45

Synthesis of Compound (II-3)

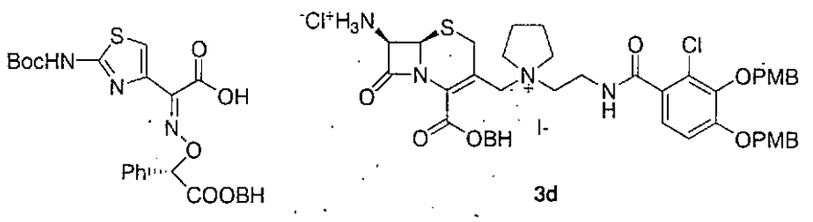
[Formula 119]



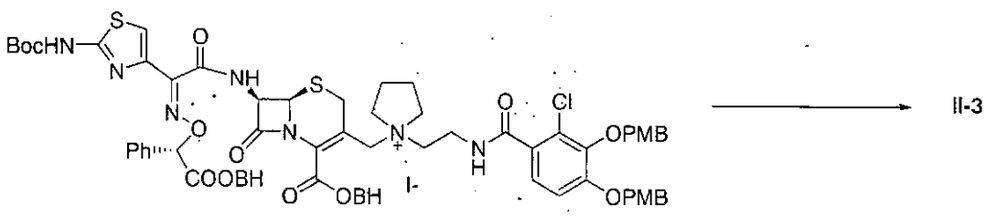
II-3



3a 3b



3c 3d



3e II-3

Step (1): Compound 3a → Compound 3b

Compound 3a (18.6 g, 58.4 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (190 mL), and then N-hydroxyphthalimide (11.44 g, 70.1 mmol) and triphenylphosphine (18.39 g, 70.1 mmol) were added thereto. To the reaction solution was then added drop-wise diisopropyl azodicarboxylate (13.63 mL, 70.1 mmol), subsequently stirring at room temperature. The reaction solution was concentrated *in vacuo*, and then to the resulting residue was added

methanol (300 mL), followed by stirring at 0°C. The precipitated solid was filtrated and then dried under reduced pressure to yield Compound 3b (8.70 g, 32% yield).

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

Step (2): Compound 3b → Compound (II-3)

Compound 3b (4.63 g, 10 mmol) was used, and treated similarly to described above to yield Compound 3c. Compound 3c (1.068 g, 1 mmol) was dissolved in methylene chloride (10 mL), and then Compound 3d (0.588 g, 1 mmol), hydrochloric acid salt (0.23 g, 1.2 mmol) of 1-(dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide, and pyridine (0.105 mL, 1.3 mmol) were added thereto, followed by stirring at -10°C for 1 hour. To the reaction solution was added purified water, followed by extraction from aqueous layer with methylene chloride. The organic layer was washed with purified water, washed with saturated brine, and dried over anhydrous magnesium sulfate. Magnesium sulfate was removed by filtration, and then the solvent was evaporated under reduced pressure to yield Compound 3e.

Then Compound 3e was dissolved in methylene chloride (15 mL), and subsequently cooled to -30°C. Anisole (1.1 mL, 10 mmol) and 2 mol/L aluminum chloride/nitromethane solution (5 mL, 10 mmol) were added, followed by stirring at 0°C. To the reaction solution was then added purified water (30 mL) and diisopropyl ether (50 mL). Acetonitrile and 2 N hydrochloric acid were added to the treated reaction solution to dissolve the precipitation, then the aqueous layer was separated. The organic layer was extracted with a mixed solution of purified water/acetonitrile/dilute hydrochloric acid, and then HP20SS resin was added to the combined aqueous layers, followed by concentration. The concentrated suspension was subjected into HP20SS/ODS column chromatography, subsequently eluting the desired compound with aqueous dilute hydrochloric acid-acetonitrile, and then fractions containing the desired compound were concentrated *in vacuo*. The concentrated solution was lyophilized to yield Compound (II-3) as a powder (91 mg, 11% yield).

Elementary analysis for $C_{34}H_{34}ClN_7O_{10}S_2(H_2O)_4(HCl)_{1.5}$

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

Found.: C, 43.80; H, 4.55; Cl, 9.53; N, 10.41; S, 6.65

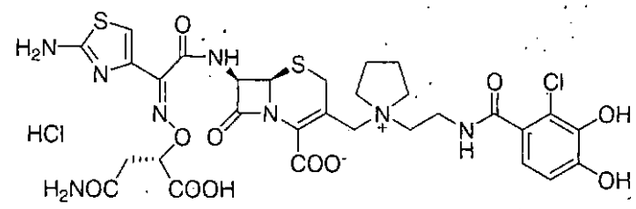
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) □(delta): 10.20 (1H, br s), 9.64 (1H, d, J = 7.0 Hz), 8.53 (1H, br s), 7.51-7.36 (6H, m), 6.85-6.75 (3H, m), 5.94 (1H, dd, J = 8.0, 5.0 Hz), 5.58 (1H, s), 5.26 (1H, d, J = 5.0 Hz), 4.65 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.30 (1H, d, J = 14.3 Hz), 3.93 (1H, d, J = 16.6 Hz), 3.69-3.50 (9H, m),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

[0164]

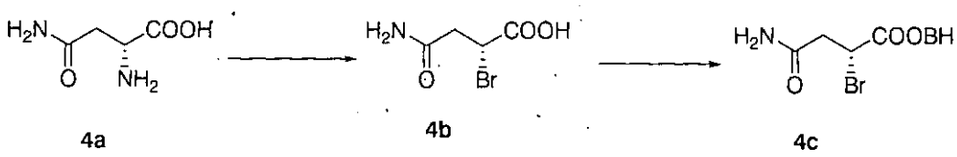
Example 46

Synthesis of Compound (II-4)

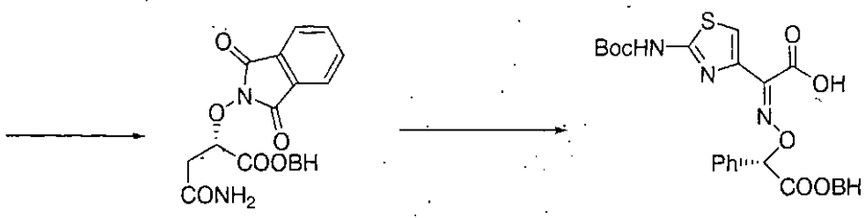
[Formula 120]



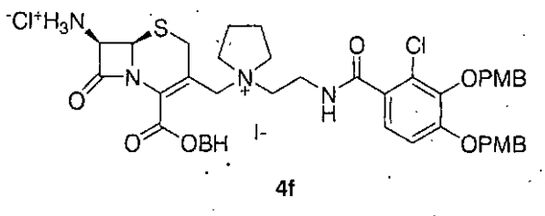
II-4



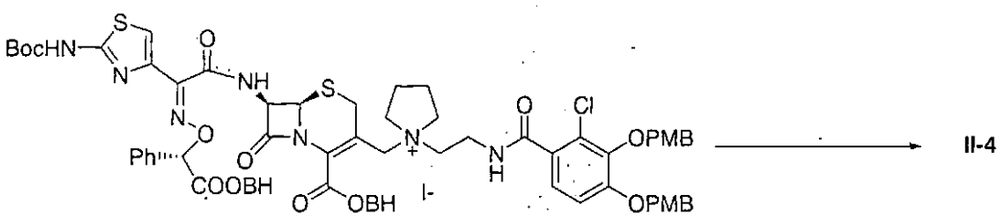
4a 4b 4c



4d 4e



4f



4g II-4

Step (1): Compound 4a → Compound 4c

D-arginine 4a (10.42 g, 70 mmol) was dissolved in aqueous 2 N sulfuric acid solution, and then potassium bromide was added thereto, and subsequently cooled to -10°C. Sodium nitrite (9.58 g, 139 mmol) was then added to the reaction solution, followed by stirring. The reaction solution was extracted with tetrahydrofuran, and then the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate. Magnesium sulfate was removed by filtration, and then the solvent was evaporated under reduced pressure to yield 11.14 g of Compound 4b.

Compound 4b (5.88 g) was suspended in chloroform (60 mL) and tetrahydrofuran (30 mL), diphenyldiazomethane (6.12 g, 31.5 mmol), followed by stirring at room temperature for two and half hours. The reaction solution was concentrated *in vacuo*, and then ethyl acetate and aqueous 5% sodium hydrogen carbonate were added, subsequently separating the organic layer. The organic layer was washed with purified water, washed with saturated brine, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. Magnesium sulfate was removed by filtration, and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was subjected into silica gel chromatography to yield Compound 4c as an oily substance (8.62 g, 79% yield).

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

Step (2): Compound 4c → Compound 4d

N-hydroxyphthalimide (7.77 g, 47.7 mmol) was dissolved in dimethylformamide (85 mL), and then potassium carbonate (4.94 g, 35.7 mmol) was added thereto, subsequently stirring at room temperature. To the reaction solution was then added a solution of Compound 4c (8.63 g, 23.83 mmol) in dimethylformamide (45 mL), followed by stirring at room temperature for 6 hours and 40 minutes. The reaction solution was poured into 400 mL of purified water, and then the precipitated amorphous solid was filtrated. The obtained solid was then suspended in methanol. The resulting solid was filtrated, and then the residue was dried *in vacuo* to yield Compound 4d (1.83 g, 17%).

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

Step (3): Compound 4d → Compound (II-4)

Compound 4d was used, and treated similarly as described above to yield Compound (II-4) (88 mg, 11% yield).

MS (m+1) = 781.03

Elementary analysis for $C_{30}H_{33}ClN_8O_{11}S_2(H_2O)_{3.8}(HCl)_{0.5}$

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

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

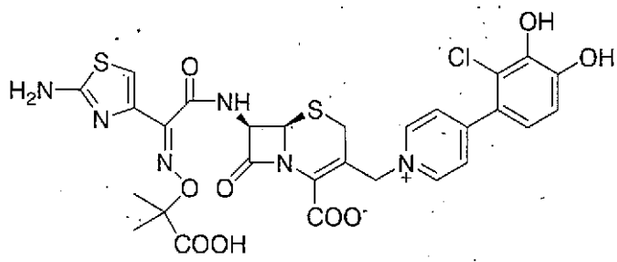
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) □(delta): 10.23 (1H, br s), 9.47 (1H, d, J = 8.2 Hz), 9.34 (1H, br s), 8.45 (1H, br s), 7.42 (1H, br s), 7.29 (2H, s), 6.97 (1H, br s), 6.81-6.75 (3H, m), 5.78 (1H, dd, J = 8.2, 5.0 Hz), 5.19 (1H, d, J = 5.2 Hz), 5.00-4.87 (2H, m), 4.02 (1H, d, J = 13.1 Hz), 3.88 (1H, d, J = 17.1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

[0165]

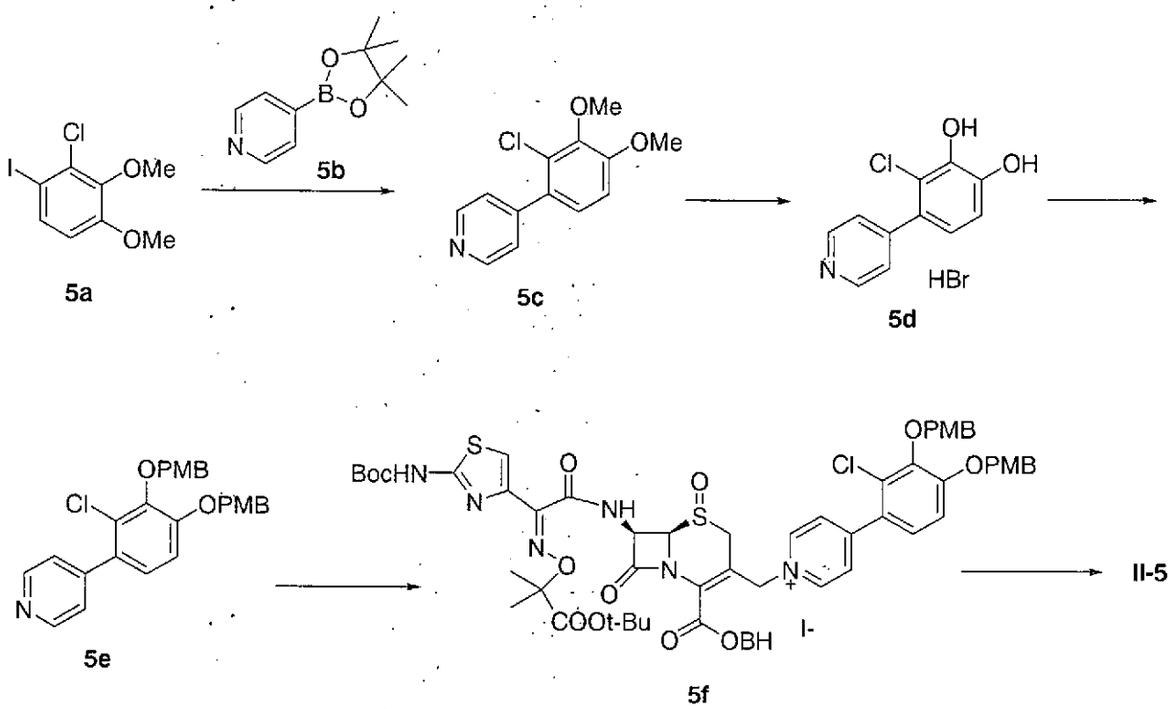
Example 47

Synthesis of Compound (II-5)

[Formula 121]



II-5



5a 5b 5c 5d

5e 5f II-5

Step (1): Compound 5a → Compound 5c

Compound 5a (Ref. *Journal of Labelled Compound and Radiopharmaceuticals* 45; 5; 2002; 371-378) (1194 mg, 4 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (10 mL). Then purified water (1 mL), Compound 5b (820 mg, 4 mmol), potassium carbonate (1658 mg, 12 mmol), and tetrakistriphenylphosphine palladium (231 mg, 0.2 mmol) were added thereto in turn, followed by heating at reflux. Purified water was added to the reaction solution, followed by extraction from the aqueous layer with ethyl acetate. The organic layer was washed with purified water, and then washed with saturated brine. After the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, magnesium sulfate was removed by filtration, and then the solvent was evaporated under reduced pressure. To the resulting residue was then added diisopropyl ether. Insolubles were filtrated, washed with diisopropyl ether, and then dried *in vacuo* to yield Compound 5c (415 mg, 42% yield).

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

Step (2): Compound 5c → Compound 5d

Compound 5c (415 mg, 1.66 mmol) was dissolved in methylene chloride (4 mL), and then a 1 mol/L solution of boron tribromide in methylene chloride (4.16 mL, 4.16 mmol) was added thereto, followed by stirring at room temperature for 30 minutes. To the reaction solution was added methanol, and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was filtrated, washed with methylene chloride, and then dried *in vacuo* to yield Compound 5d.

^{1}H-NMR (D_2O) □(delta): 8.74 (2H, d, J = 6.4 Hz), 8.14 (2H, d, J = 6.4 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.5 Hz).

Step (3): Compound 5d → Compound 5e

Compound 5d (332 mg, 1.097 mmol) was suspended in dimethylformamide (3 mL), and then potassium carbonate (531 mg, 3.84 mmol) and 4-methoxybenzyl chloride (0.329 mL, 2.414 mmol) were added thereto in turn, subsequently stirring at room temperature. Purified water was then added to the reaction solution, followed by extraction from the aqueous layer with ethyl acetate. The organic layer was washed with purified water, and then washed with saturated brine. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, subsequently removing magnesium sulfate by filtration, and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was subjected into silica gel chromatography to yield Compound 5e (276 mg, 55% yield).

000147

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

Step (4): Compound 5e → Compound 5f → Compound (II-5)

Compound 5e (276 mg, 0.598 mmol) was used, and treated similarly as described above to yield Compound (II-5) (240 mg, 58% yield).

MS (m+1) = 689.08

Elementary analysis for $C_{28}H_{25}ClN_6O_9S_2(H_2O)_{2.6}$

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

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

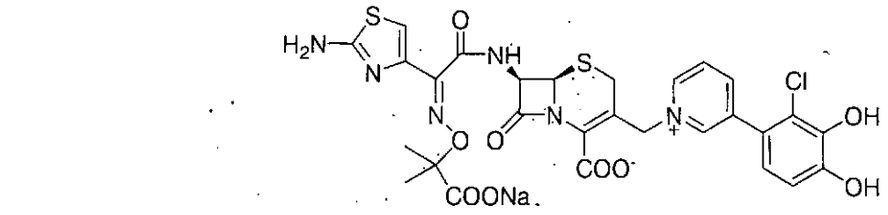
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) □(delta): 9.44-9.36 (3H, m), 8.21 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.27 (2H, s), 6.94 (2H, s), 6.69 (1H, s), 5.73 (1H, dd, J = 8.3, 5.0 Hz), 5.64 (1H, d, J = 13.4 Hz), 5.14-5.04 (2H, m), 3.56 (1H, d, J = 17.8 Hz), 3.15 (1H, d, J = 17.8 Hz), 1.40 (6H, s).

[0166]

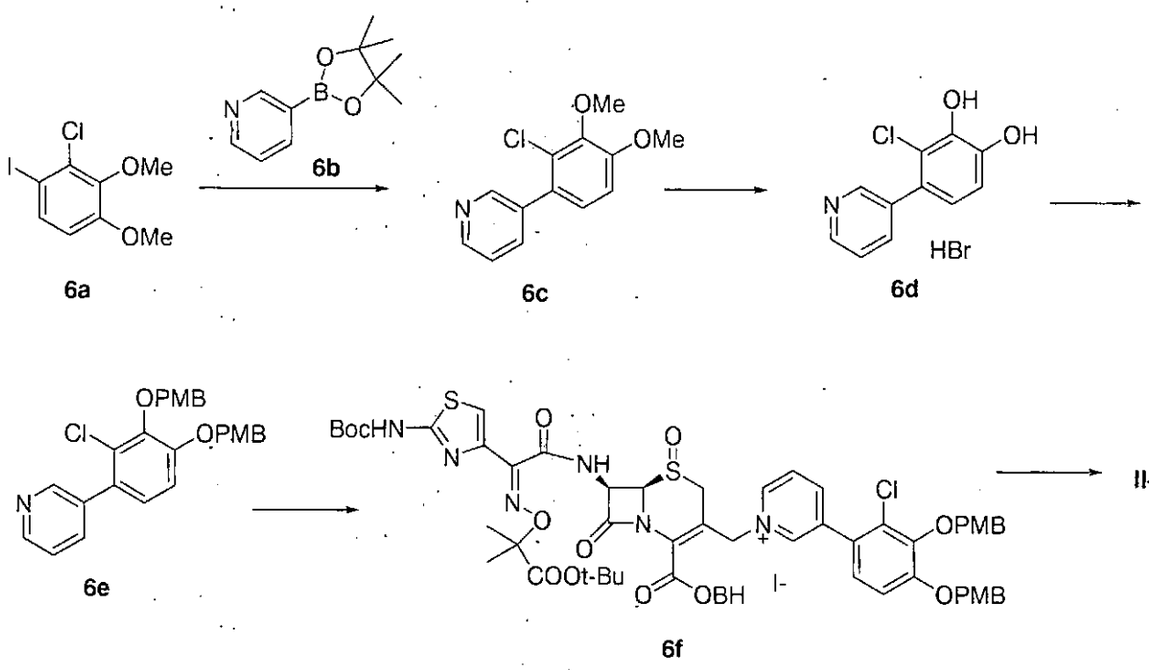
Example 48

Synthesis of Compound (II-6)

[Formula 122]



II-6



Step (1): Compound 6a → Compound 6c

Compound 6a (2.99 g, 10 mmol) and Compound 6b (2.26 g, 11 mmol) were used, and treated similarly as described above to yield Compound 6c (1.92 g, 77% yield).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 8.68-8.62 (1H, m), 8.59 (1H, td, J = 3.1, 1.6 Hz), 7.76 (1H, dtd, J = 7.8, 1.6, 1.6 Hz), 7.34 (1H, ddt, J = 7.8, 4.8, 1.1 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 8.6, 1.2 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 8.6, 1.2 Hz), 3.96-3.90 (6H, m).

Step (2): Compound 6c → Compound 6d → Compound 6e → Compound 6f → Compound (II-6)

Compound 6c (1.9 g, 7.61 mmol) was used, and treated similarly as described above to yield Compound 6d (1.54 g, 67% yield). Then Compound 6d (1.54 g, 5.90 mmol) was used, and treated similarly to described above to yield Compound 6e (1.16g, 49% yield).

Compound 6f (1.16 g, 1.09 mmol) was used, and treated similarly as described above to yield Compound (II-6) (410 mg, 53% yield).

MS (m+1) = 689.10

Elementary analysis for $C_{28}H_{24}Cl_1N_6O_9S_2(H_2O)_3(NaHCO_3)_{1.1}$

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

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

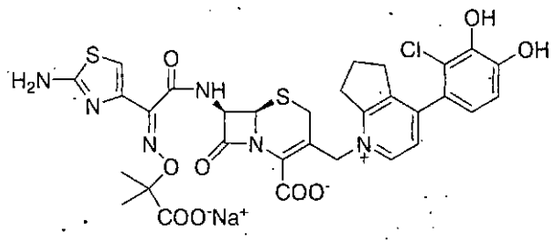
^{1}H-NMR (D_2O) □(delta): 9.10 (1H, s), 8.89 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.58 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.08 (1H, t, J = 7.1 Hz), 6.95-6.90 (3H, m), 5.83 (1H, d, J = 4.7 Hz), 5.64 (1H, d, J = 14.6 Hz), 5.33 (1H, d, J = 15.1 Hz), 5.28 (1H, d, J = 4.7 Hz), 3.68 (1H, d, J = 17.8 Hz), 3.22 (1H, d, J = 17.8 Hz), 1.44 (6H, s).

[0167]

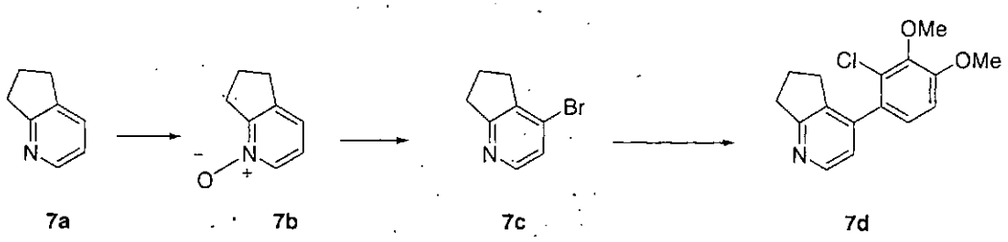
Example 49

Synthesis of Compound (II-7)

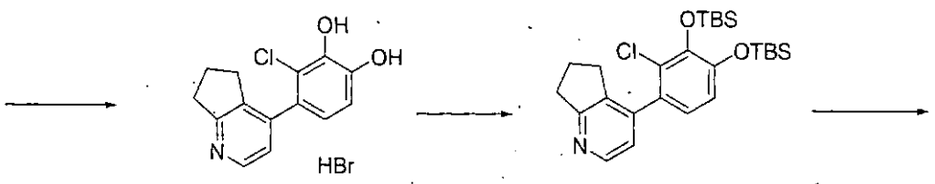
[Formula 123]



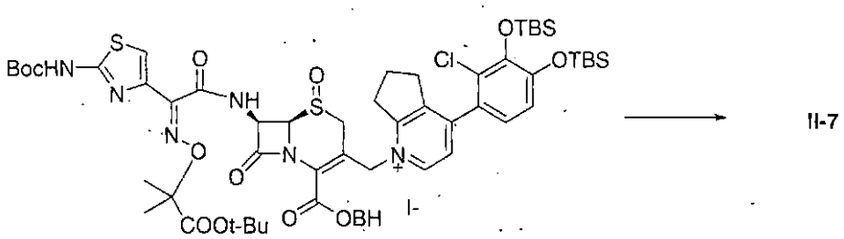
II-7



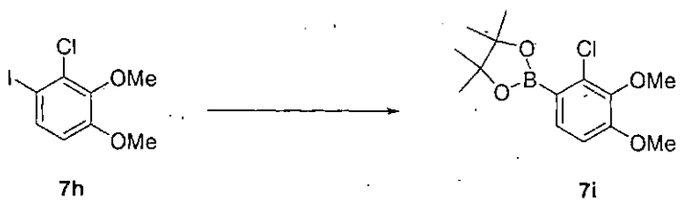
7a 7b 7c 7d



7e 7f



7g II-7



7h 7i

Step (1): Compound 7a → Compound 7b

Compound 7a (8.34 g, 70 mmol) was dissolved in methylene chloride (80 mL), and then *m*-chloroperbenzoic acid (18.58 g, 70 mmol) was added thereto, subsequently stirring at 0°C for 45 minutes. To the reaction solution was added an aqueous solution of sodium hydrogen sulfite (8.01 g, 77 mmol), and then adjusted to pH 10 with aqueous 2 N sodium hydroxide solution. After extraction from the aqueous layer with chloroform and tetrahydrofuran, the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate. Magnesium sulfate was removed by filtration, and then the solvent was evaporated under reduced pressure to yield Compound 7b as a gray solid (8.46 g, 89% yield).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 8.05 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.14-7.05 (2H, m), 3.18 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.28-2.10 (2H, m).

Step (2): Compound 7b → Compound 7c

Compound 7b (4 g, 29.6 mmol) was dissolved in chloroform (20 mL), and subsequently cooled to 0°C. To the reaction solution was added phosphorus oxybromide (16.97 g, 59.2 mmol), followed by heating at reflux. Ice (5 g) was added into the reaction solution, and then adjusted to pH 10 with aqueous 2 N sodium hydroxide solution. The aqueous layer was then extracted with chloroform. The separated organic layer was washed with purified water, washed with saturated brine, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. Magnesium sulfate was removed by filtration, and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was subjected into silica gel chromatography to yield Compound 7c (922 mg, 16% yield).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 8.12 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.22 (1H, d, J = 5.5 Hz), 3.12 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.98 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.22-2.09 (2H, m).

Step (3): Compound 7h → Compound 7i

Compound 7h (2.19 g, 7.34 mmol) was dissolved in dimethylsulfoxide (20 mL), and then 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborane) (2.05 g, 8.07 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene] dichloropalladium(II)·methylene chloride complex (599 mg, 0.734 mmol), and potassium acetate (2.16 g, 22.01 mmol) were added thereto in turn, subsequently heating to 80°C and stirring. To the reaction solution was then added purified water, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with purified water, and then washed with saturated brine. After the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, magnesium sulfate was removed by filtration, and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was subjected into silica gel chromatography to yield Compound 7i (413 mg, 19% yield).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 7.43 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 3.88 (3H, s), 3.83 (3H, s), 1.36 (14H, s).

Step (4): Compound 7c → Compound 7d → Compound 7e

Compound 7c (923 mg, 4.66 mmol) and Compound 7i (1.08 g, 3.60 mmol) were used, and treated similarly to described above to yield Compound 7d (845 mg, 81% yield). Then Compound 7d (845 mg, 2.92 mmol) was used, and treated similarly to described above to yield Compound 7e (741.6 mg, 74.1 % yield.)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) □(delta): 10.28 (1H, br s), 9.54 (1H, br s), 8.64 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.65 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.2 Hz), 3.27 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.90 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.22-2.12 (2H, m).

Step (5): Compound 7e → Compound 7f

Compound 7e (741 mg, 2.16 mmol) was dissolved in dimethylformamide (7 mL), and then triethylamine (0.899 mL, 6.49 mmol), imidazole (442 mg, 6.49 mmol), and chloro-t-butyldimethylsilane (978 mg, 6.49 mmol) were added, subsequently stirring at room temperature. To the reaction solution was then added purified water, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with purified water, and then washed with saturated brine. After the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, magnesium sulfate was removed by filtration, and then the solvent was evaporated under reduced pressure. To the resulting residue was added diisopropyl ether, and then filtrated. The residue was washed with diisopropyl ether to yield Compound 7f (971 mg, 92% yield).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 8.35 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.93 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.80 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.67 (1H, d, J = 8.3 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.77 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.13-2.03 (2H, m), 1.04 (9H, s), 1.00 (9H, s), 0.26 (6H, s), 0.22 (6H, s).

Step (6): Compound 7f → Compound 7g → Compound (II-7)

Compound 7f (490 mg, 1 mmol) was used, and treated similarly to described above to yield Compound (II-7) (287 mg, 38% yield).

MS (m+1) = 729.21

Elementary analysis for $C_{31}H_{28}ClN_6O_9S_2Na(H_2O)_{5.5}$

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

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

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) □(delta): 9.15 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.70 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.71 (1H, s), 6.59 (1H, dd, J = 10.5, 8.2 Hz), 5.76 (1H, t, J = 6.2 Hz), 5.50

000153

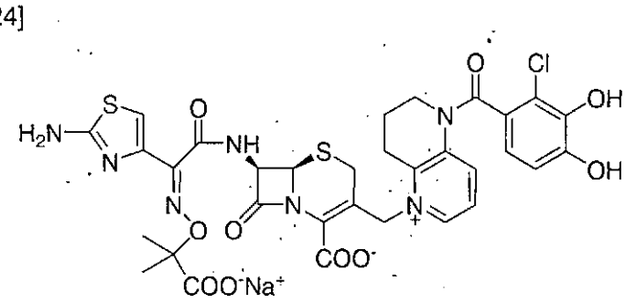
(1H, d, J = 13.9 Hz), 5.13 (1H, s), 5.06 (1H, d, J = 5.0 Hz), 3.46 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.15 (1H, d, J = 17.5 Hz), 2.94 (3H, q, J = 7.0 Hz), 2.25-2.07 (2H, m), 1.41 (6H, d, J = 16.8 Hz).

[0168]

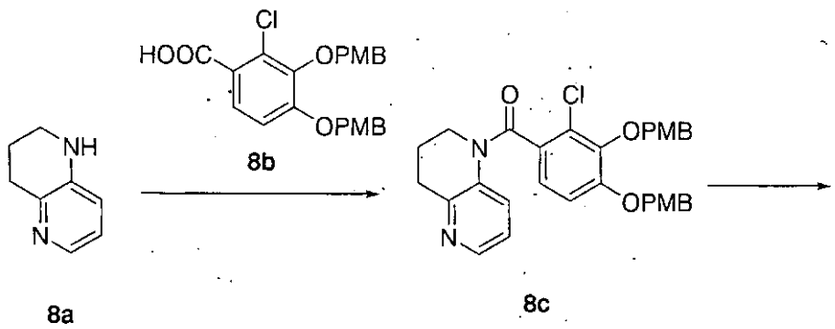
Example 50

Synthesis of Compound (II-8)

[Formula 124]



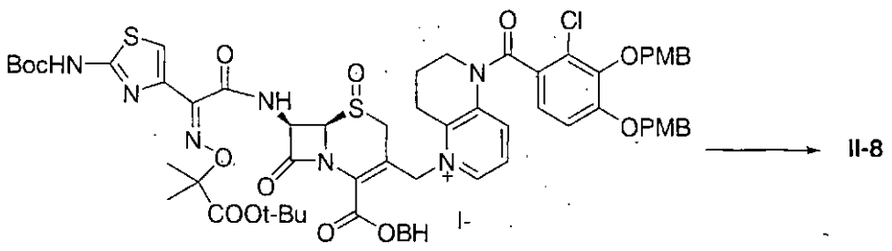
II-8



8a

8b

8c



8d

II-8

Step (1): Compound 8a → Compound 8c

Compound 8b (3.26 g, 7.6 mmol) was dissolved in dimethylacetamide, and subsequently cooled to -15°C. To the reaction solution was then added triethylamine (1.475 ml, 10.64 mmol) and methanesulfonyl chloride (0.829 mL, 10.64 mmol), followed

by stirring. To the reaction solution was then added a solution of Compound 8a (1.02 g, 7.6 mmol) dissolved in dimethylacetamide (1 mL), subsequently stirring at 0°C. Purified water was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with purified water, and then washed with saturated brine. After the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, magnesium sulfate was removed by filtration, and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was subjected into silica gel chromatography to yield Compound 8c (1.25 g, 30% yield).

MS (m+1) =545.2

Step (2): Compound 8c → Compound 8d → Compound (II-8)

Compound 8c (623 mg, 1 mmol) was used, and treated similarly to described above to yield Compound (II-8) (305 mg, 34% yield).

MS (m+1) = 772.16

Elementary analysis for $C_{32}H_{29}ClN_7O_{10}S_2Na(NaHCO_3)_{0.2}(H_2O)_{4.7}$

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

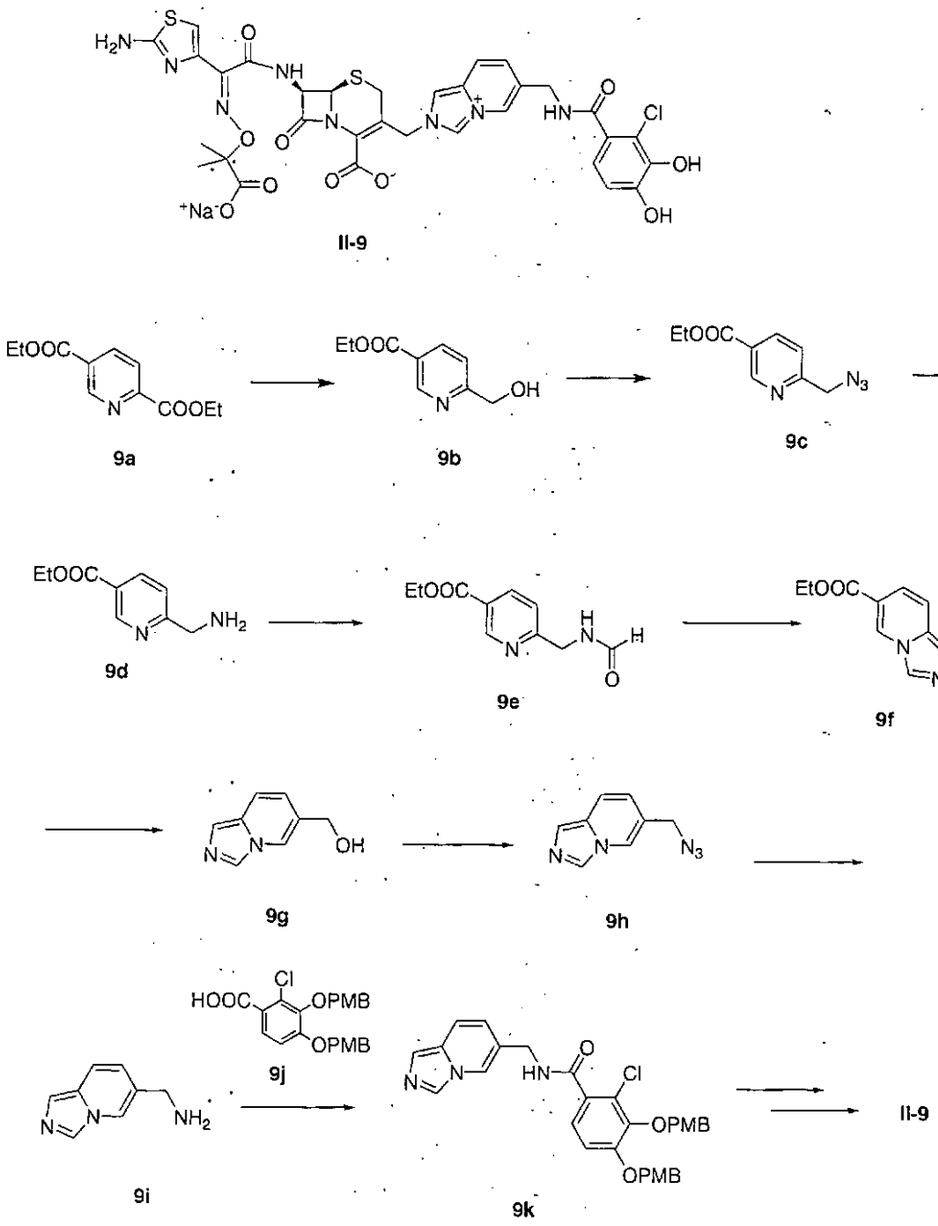
Found.: C, 44.09; H, 4.57; Cl, 5.02; N, 8.82; S, 6.71; Na, 2.76

[0169]

Example 51

Synthesis of Compound (II-9)

[Formula 125]



Step (1): Compound 9a → Compound 9b

Compound 9a (12.8 g, 57.3 mmol) was dissolved in ethanol, and subsequently cooled to -5°C. To the reaction solution was added sodium borohydride (1.41 g, 37.3 mmol), and then calcium chloride (4.14 g, 37.3 mmol) was added small-portion-wise, followed by stirring for 45 minutes. The reaction solution was poured into purified water (120 mL), and

then ethanol was concentrated *in vacuo*. The precipitated solid was filtrated to yield Compound 9b (4.71 g, 45% yield).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 9.16 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.29 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.83 (2H, br s), 4.42 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.69 (1H, s), 1.42 (3H, t, J = 6.9 Hz).

Step (2): Compound 9b → Compound 9c

Compound 9b (7.56 g, 41.7 mmol) was suspended in methylene chloride, and subsequently cooled to 0°C. To the reaction solution was then added triethylamine (6.36 mL, 45.9 mmol) and methanesulfonyl chloride (3.57 mL, 45.9 mmol) in turn, followed by stirring at 0°C. Purified water was then added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with purified water, and then washed with saturated brine. After the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, magnesium sulfate was removed by filtration, and then the solvent was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was dissolved in dimethylformamide (110 mL), and then sodium azide (4.07 g, 62.6 mmol) was added, subsequently stirring at 60°C. To the reaction solution was added purified water, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with purified water, and then washed with saturated brine. After the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, magnesium sulfate was removed by filtration, and then the solvent was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was then subjected into silica gel chromatography to yield Compound 9c (8.18 g, 95% yield).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 9.18 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.32 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.57 (2H, br s), 4.42 (2H, q, J = 7.0 Hz), 1.42 (3H, t, J = 7.0 Hz).

Step (3): Compound 9c → Compound 9d

Compound 9c (8.18 g, 39.7 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (80 mL), and then triphenylphosphine (11.45 g, 43.6 mmol) was added, subsequently stirring until gas evolution ceased. To the reaction solution was then added purified water (7.15 g, 397 mmol), followed by stirring at 60°C. The solvent was evaporated under reduced pressure, and then the resulting residue was subjected into silica gel chromatography to yield Compound 9d as green oily substance (6.81 g, 95% yield).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 9.15 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.25 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.41 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.05 (2H, s), 1.71 (2H, s), 1.41 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Step (4): Compound 9d → Compound 9e

To formic acid (7.25 mL) was added acetic anhydride (7.14 mL, 76 mmol), subsequently heating to 50°C for 30 minutes, and thus a mixed acid anhydride was prepared. Compound 9d (6.81 g, 37.8 mmol) was dissolved in methylene chloride (70 mL), and then the prepared mixed acid anhydride wad added drop-wise thereto, followed by stirring at room temperature. To the reaction solution was then added aqueous saturated sodium hydrogen carbonate, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with purified water, and then washed with saturated brine. After the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, magnesium sulfate was removed by filtration, and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was then subjected into silica gel chromatography to yield Compound 9e (7.16 g, 91% yield).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 9.14 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.35 (1H, s), 8.28 (1H, dd, J = 2.1, 8.1 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.88 (1H, br s), 4.68 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.42 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.42 (3H, t, J = 7.1 Hz).

Step (5): Compound 9e → Compound 9f

Compound 9e (7.15 g, 34.3 mmol) was dissolved in toluene (70 mL), and then phosphorus oxychloride (6.38 mL, 68.7 mmol) was added, followed by reflux under heating. To the reaction solution was then added aqueous saturated sodium hydrogen carbonate, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with purified water, and then washed with saturated brine. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, subsequently removing magnesium sulfate by filtration, and then the solvent was evaporated under reduced pressure. To the resulting residue was added diisopropyl ether, and then filtrated. The filtrated residue was washed with diisopropyl ether to yield Compound 9f as a yellow solid (5.38 g, 82% yield).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 8.75-8.70 (1H, m), 8.21 (1H, s), 7.47-7.41 (2H, m), 7.23 (1H, dd, J = 9.7, 1.2 Hz), 4.40 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.41 (3H, t, J = 7.1 Hz).

Step (6): Compound 9f → Compound 9g

Compound 9f (2.85 g, 15 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (30 mL), and subsequently cooled to -78°C. To the reaction solution was then added drop-wise a 1 mol/L diisobutyl aluminum hydride/toluene solution (37.5 mL, 37.5 mmol), followed by stirring at -78°C. To the reaction solution was added sodium sulfate decahydrate, and then anhydrous sodium sulfate was added, subsequently stirring while warming up to room temperature. The treated reaction solution was then filtrated. The filtrate was

evaporated under reduced pressure, and then the resulting residue was subjected into silica gel chromatography to yield Compound 9g (1.18 g, 53% yield).

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

Step (7): Compound 9g → Compound 9h

Compound 9g (1.18 g, 7.96 mmol) was dissolved in dimethylformamide (10 mL), and subsequently cooled to 0°C. To the reaction solution was added diphenylphosphoryl azide (2.05 mL, 9.56 mmol), and then 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (1.44 mL, 9.56 mmol) was added drop-wise thereto, followed by stirring at room temperature. Purified water was then added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with purified water, and then washed with saturated brine. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and then magnesium sulfate was removed by filtration. The solvent was evaporated under reduced pressure, and then the resulting residue was subjected into silica gel chromatography to yield Compound 9h.

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

Step (8): Compound 9h → Compound 9i → Compound 9k

Compound 9h (1.13 g, 6.53 mmol) was used, and treated similarly as described above to yield Compound 9i. Compound 9i was dissolved in dimethylformamide, and then Compound 9j (3.08 g, 7.18 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (971 mg, 7.18 mmol), and hydrochloric acid salt (345 mg, 1.8 mmol) of 1-(dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide were added in turn, subsequently stirring at room temperature. To the reaction solution was added purified water, and then the precipitated solid was filtrated. The filtrated residue was washed with ethyl acetate to yield Compound 9k (2.2 g, 60% yield).

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

Step (9): Compound 9k → Compound (II-9)

Compound 9k (558 mg, 1 mmol) was treated similarly as described above to yield Compound (II-9) (377 mg, 47% yield).

MS (m+1) = 785.31

Elementary analysis for $C_{32}H_{28}ClN_8O_{10}S_2Na(NaHCO_3)_{0.3}(H_2O)_{5.8}$

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

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

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

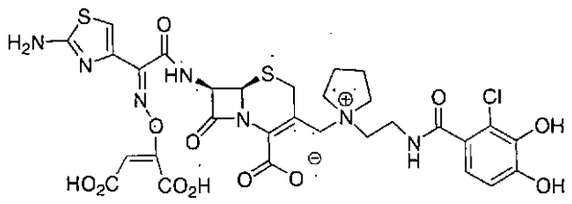
[0170]

Example 52

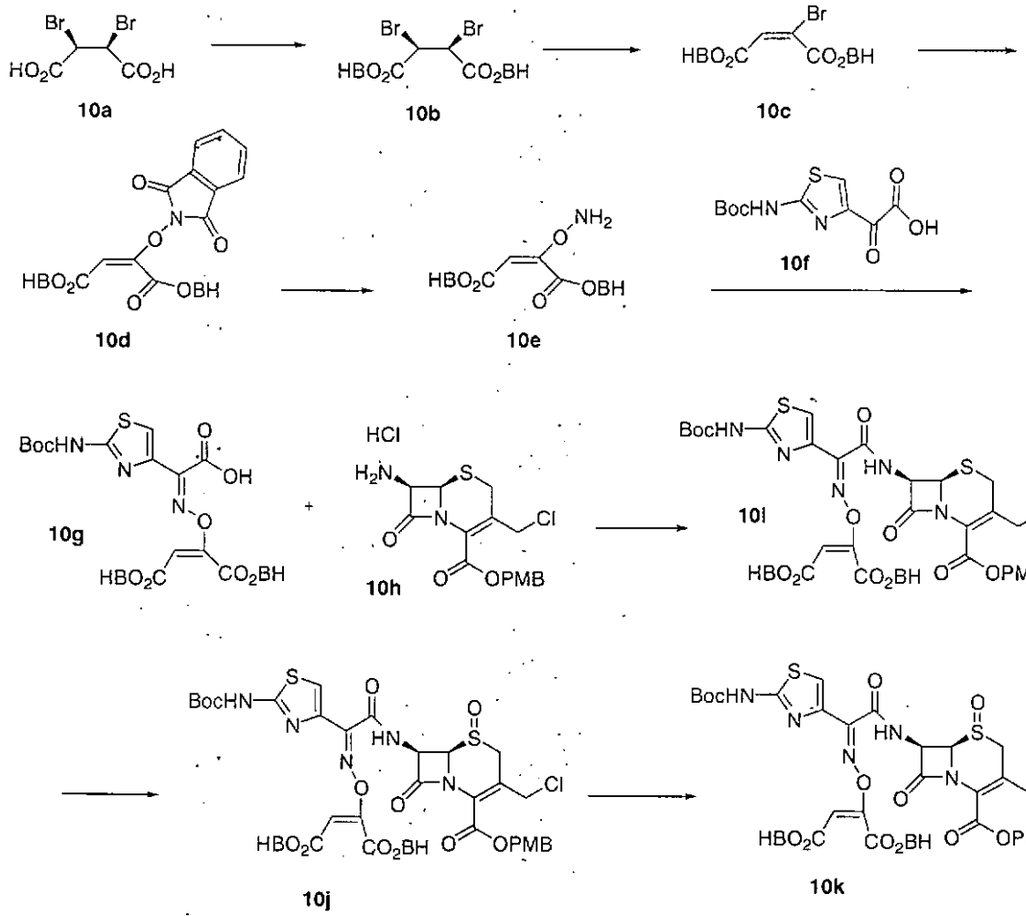
Synthesis of Compound (II-10)

000160

[Formula 126]



II-10



10a 10b 10c 10d 10e 10f 10g 10h 10i 10j 10k 10l 10m II-10

Step (1): Compound 10a → Compound 10b

Compound 10a (11.04 g, 40 mmol) was dissolved in diethyl ether (100 mL) and methylene chloride (400 mL), and then diphenyldiazomethane (17.09 g, 88 mmol) was added thereto, subsequently stirring at room temperature for 1 hour. The reaction solution was concentrated *in vacuo*, and then hexane was added thereto. The resulting solid was filtrated to yield Compound 10b (22.6 g, 93%).

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) □(delta): 5.15 (2H, s), 6.93 (2H, s), 7.30-7.50 (20H, m).

Step (2): Compound 10b → Compound 10c

Compound 10b (12.17 g, 20 mmol) was dissolved in dimethylformamide (60 mL), and then triethylamine (3.05 mL, 22.0 mmol) was added thereto, subsequently stirring at room temperature for 1 hour. The reaction solution was then poured into aqueous dilute hydrochloric acid solution, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, and then washed with saturated brine. After drying over anhydrous magnesium sulfate, the solvent was evaporated under reduced pressure to yield Compound 10c (10.3 g, 98%).

^{1}H-NMR($CDCl_3$) □(delta): 5.29 (1H,s), 6.59 (1H, s), 6.60 (1H, s), 7.10-7.50 (20H, m).

Step (3): Compound 10c → Compound 10d

N-hydroxyphthalimide (2.28 g, 14 mmol) was suspended in dimethylformamide (10 mL), and then sodium hydride (60%, 480 mg, 12 mmol) followed by Compound 10c were added thereto, subsequently stirring at room temperature for 30 minutes. The reaction solution was then poured into ice-cold water, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with aqueous 10% sodium hydrogen carbonate, and then washed with saturated brine. After drying over anhydrous magnesium sulfate followed by filtrattion, the solvent was evaporated under reduced pressure. To the residue was added diethyl ether, and then the resulting solid was filtrated to yield Compound 10d (2.50 g, 41%).

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

Step (4): Compound 10d → Compound 10e → Compound 10g

Compound 10d was dissolved in methylene chloride (70 mL), subsequently cooled to -78°C, and then methylhydrazine (0.60 mL, 11.34 mmol) was added thereto, followed by stirring for 1 hour under ice-cooling. The precipitated solid was filtrated, and then the filtrate was concentrated *in vacuo*. To the residue was then added ethyl acetate. The separated organic layer was washed with aqueous 5% sodium hydrogen carbonate, and

then washed with saturated brine. After drying over anhydrous magnesium sulfate followed by filtration, the solvent was concentrated *in vacuo*. To the residue was added methanol (100 mL), and then, at 0°C, Compound 10f was added, subsequently stirring overnight. The reaction solution was concentrated *in vacuo*, and then ethyl acetate was added thereto. The separated organic layer was washed with aqueous 0.2 N hydrochloric acid, and then washed with saturated brine. After drying over anhydrous magnesium sulfate followed by filtration, the solvent was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography to yield Compound 10g (2.91 g, 35%).

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) □(delta): 1.49 (9H, s), 6.12 (1H, s), 6.80-7.00 (3H, m), 7.20-7.60 (20H, m).

Step (5): Compound 10g + Compound 10h → Compound 10i

Compound 10g (2.91 g, 3.97 mmol) was dissolved in methylene chloride (30 mL), subsequently cooled to -30°C, and then Compound 10h (1.60 g, 3.97 mmol), N-methylmorpholine (2.18 mL, 19.8 mmol), and phenyl dichlorophosphate (0.589 mL, 3.97 mmol) were added thereto in turn. The reaction solution was stirred at -30°C for 1 hour. Aqueous dilute hydrochloric acid solution was added to the reaction solution, followed by concentration *in vacuo*. After the concentrated solution was extracted with ethyl acetate, the organic layer was washed with aqueous 5% sodium hydrogen carbonate, and then washed with saturated brine. After drying over anhydrous magnesium sulfate followed by filtration, the solvent was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography to yield Compound 10i (2.79 g, 88%).

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

Step (6): Compound 10i → Compound 10j

Compound 10i (2.79 g, 2.26 mmol) was dissolved in methylene chloride (30 mL), subsequently cooled to -40°C, and then 65% m-chloroperbenzoic acid (573 mg, 2.49 mmol) was added thereto, followed by warming up to -10°C over 2 hours. To the reaction solution was added aqueous 5% sodium thiosulfate solution, and then concentrated *in vacuo*. The concentrated solution was then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with aqueous 5% sodium hydrogen carbonate, and then washed with saturated brine. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and

then the solvent was evaporated under reduced pressure to yield Compound 10j (2.61 g, 100%).

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

Step (7): Compound 10j → Compound 10k

Compound 10j (2.48 g, 2.26 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (30 mL), subsequently cooled to 15°C, and then potassium iodide (1.06 g, 6.78 mmol) was added thereto, followed by stirring for 1 hour. To the reaction solution was added aqueous 5% sodium thiosulfate solution, and then the solvent was concentrated *in vacuo*. The concentrated solution was extracted with ethyl acetate, and then the organic layer was washed with saturated brine. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and then the solvent was evaporated under reduced pressure to yield Compound 10k (2.72 g, 98%).

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

Step (8): Compound 10k → Compound 10m → Compound (II-10)

Compound 10k (1.23 g, 1 mmol) and Compound 10l (525 mg, 1 mmol) were dissolved in dimethylformamide (3 mL), subsequently stirring at room temperature for 2 hours. The reaction solution was diluted with dimethylformamide (6 mL), and then potassium iodide (1.16 g, 7 mmol) was added, followed by cooling to -40°C. Acetyl chloride (0.285 mL, 4 mmol) was then added, subsequently stirring at 0°C for 1 hour. Ice and ethyl acetate were then added thereto. The organic layer was separated, washed with water, and then washed with saturated brine. After drying over anhydrous magnesium sulfate followed by filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure to yield Compound 10m.

Then Compound 10m was dissolved in methylene chloride (10 mL) and anisole (0.6 mL), and subsequently cooled to -40°C. To the reaction solution was then added 2M-aluminum chloride/nitromethane solution (2.7 mL), followed by stirring at 0°C for 50 minutes. To the reaction solution was then added aqueous 2 N hydrochloric acid (60 mL), acetonitrile (50 mL), and diethyl ether (100 mL). The aqueous layer was separated, and then washed with diethyl ether. The solvent was then concentrated *in vacuo*. The concentrated solution was subjected into HP-20SS column chromatography eluting with acetonitrile-water, and then desired fractions were concentrated *in vacuo*. The

concentrated solution was lyopholized to yield Compound (II-10) as a white powder (205 mg, 26%).

^{1}H-NMR(D_2O) □(delta): 2.22-2.40 (4H, m), 3.40-4.20 (12H, m), 5.34 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.65 (1H, s), 5.85 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.72 (2H, s), 7.19 (1H,s).

Elementary analysis for $C_{30}H_{30}ClN_7O_{12}S_2 \cdot 3.0H_2O$

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

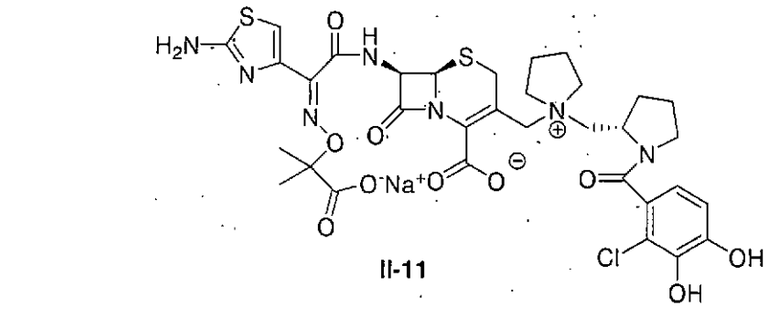
Found.: C, 43.12; H, 4.47; Cl, 4.22; N, 11.79; S, 7.55 (%)

[0171]

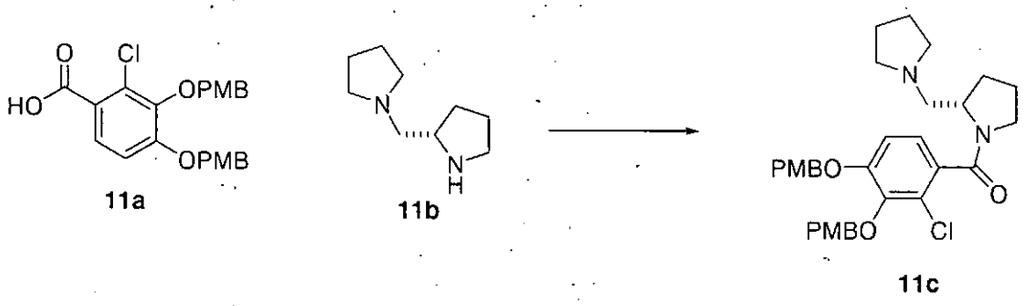
Example 53

Synthesis of Compound (II-11)

[Formula 127]



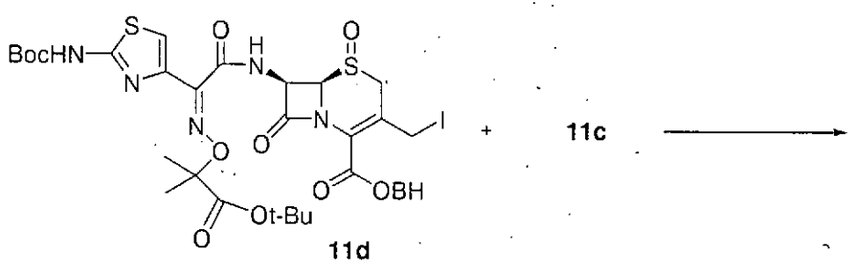
II-11



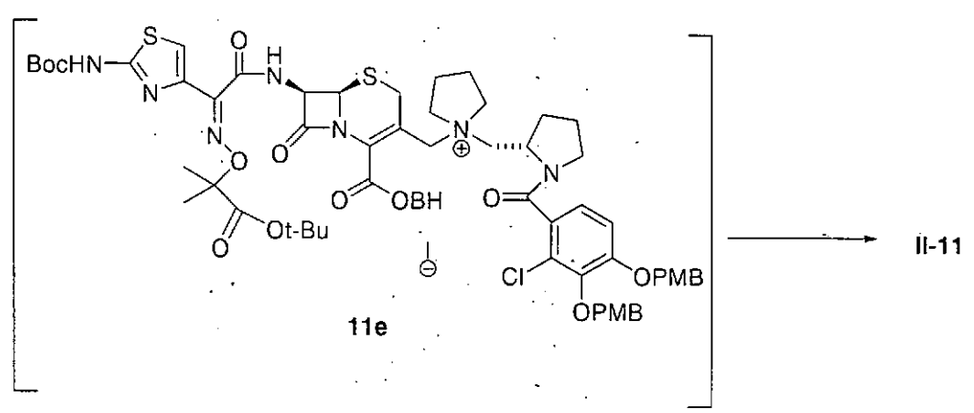
11a

11b

11c



11d



11e

II-11

Step (1): Compound 11a + Compound 11b → Compound 11c

Compound 11a (3.00 g, 7.0 mmol) was dissolved in dimethylacetamide (30 mL), and then triethylamine (1.26 mL, 9.10 mmol) was added, and subsequently cooled to -15°C. To the reaction solution was added methanesulfonyl chloride (0.66 mL, 8.40 mmol), followed by stirring for 1 hour at -15°C. To the reaction solution was then added a solution of Compound 11b in dimethylacetamide (5 mL), subsequently stirring for 1 hour. Ethyl acetate (50 mL) and 5% sodium hydrogen carbonate solution were added into the reaction solution, and then the organic layer was separated. The organic layer was washed with water, and then washed with saturated brine. After drying over anhydrous magnesium sulfate, the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography to yield title compound 11c (3.63 g, 92%).

^{1}H-NMR($CDCl_3$) □(delta): 1.50-2.10 (8H, m), 2.20-2.80 (4H, m), 2.81-3.10 (2H, m), 3.40-4.00 (9H, m), 4.80-5.05 (m, 2H), 5.06-5.20 (m, 2H), 6.80-7.00 (4H, m), 7.20-7.40 (6H, m).

Step (2): Compound 11d + Compound 11c → Compound 11e → Compound (II-11)

Compound 11d (1.06 g, 1 mmol) and Compound 11c (565 mg, 1 mmol) were dissolved in dimethylformamide (3 mL), subsequently stirring at room temperature for 2 hours. The reaction solution was diluted with dimethylformamide (6 mL), followed by cooling to -40°C, and then phosphorus tribromide (0.189 mL, 2 mmol) was added thereto, subsequently stirring for 1 hour. Ice and ethyl acetate were then added to the reaction solution. The separated organic layer was washed with water, and then washed with saturated brine. After drying over anhydrous magnesium sulfate followed by filtration, the solvent was concentrated *in vacuo* to yield Compound 11e.

Then, Compound 11e was dissolved in methylene chloride (10 mL) and anisole (0.6 mL), and subsequently cooled to -40°C. 2M-aluminum chloride/nitromethane solution (2.7 mL) was then added to the reaction solution, followed by stirring at 0°C for 50 minutes. To the reaction solution was then added aqueous 2 N hydrochloric acid (60 mL), acetonitrile (50 mL), and diethyl ether (100 mL). The aqueous layer was separated, and then washed with diethyl ether. The solvent was then concentrated *in vacuo*. The concentrated solution was subjected into HP-20SS column chromatography eluting with acetonitrile-water, and then fractions containing the desired Compound were collected. Collected aqueous solution was adjusted to pH=6 with aqueous 0.02 N sodium hydroxide solution, and then concentrated *in vacuo*. The concentrated solution was lyophilized to yield Compound (II-11) as a white powder (222 mg, 27%).

^{1}H-NMR(D_2O) □(delta): 1.48 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.80-2.60 (8H, m), 3.90 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.24 (1H, d, J = 14.1 Hz), 5.36 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.86 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.50-6.90 (2H, m), 6.98 (1H, s).

Elementary analysis for $C_{33}H_{38}ClN_7O_{10}S_2Na \cdot 4.8H_2O \cdot 0.8(NaHCO_3)$

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

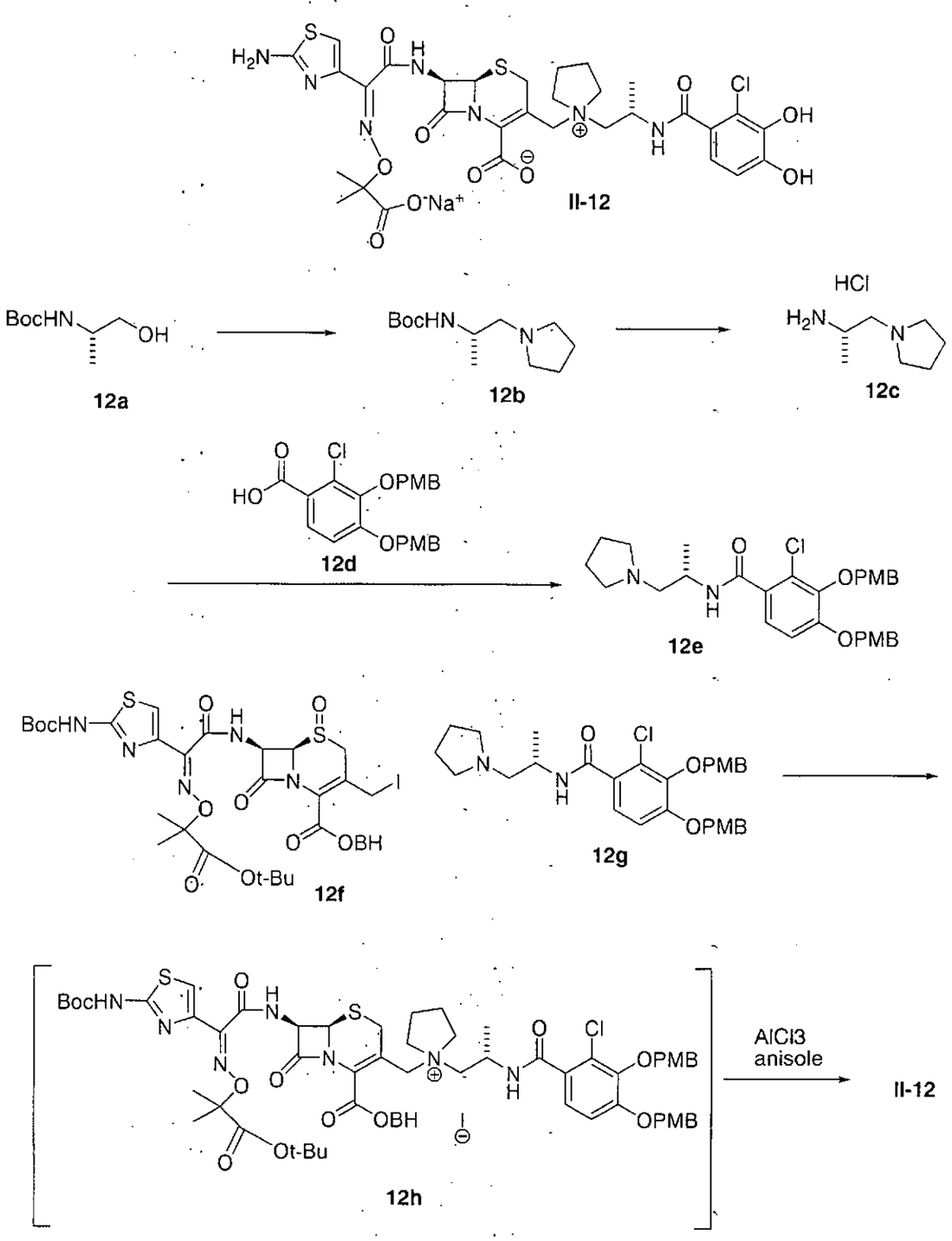
Found.: C, 41.74; H, 5.03; Cl, 3.24; N, 10.61; S, 6.97; Na, 4.79 (%)

[0172]

Example 54

Synthesis of Compound (II-12)

[Formula 128]



Step (1): Compound 12a → Compound 12b

Compound 12a (2.63 g, 15 mmol) and triethylamine (4.16 mL, 30 mmol) were dissolved in methylene chloride (20 mL), and then cooled to 0°C. To the reaction solution was then added methanesulfonyl chloride (1.29 mL, 16.5 mmol), subsequently warming up to room temperature gradually. The reaction solution was stirred at room temperature for 0.5 hour, and then triethylamine (4.16 mL, 30 mmol) and methanesulfonyl chloride (1.29 mL, 16.5 mmol) were added. To the reaction solution was then added 5% sodium hydrogen carbonate solution, followed by extraction with methylene chloride. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtrated, and then concentrated *in vacuo*. To the concentrated solution was then pyrrolidine (16.1 mL, 195 mmol), subsequently heating to 50°C with stirring. To the reaction solution was added aqueous 1 N hydrochloric acid solution, and then the aqueous layer was separated. To the aqueous layer was added aqueous 1 N sodium hydroxide solution, and then extracted with ethyl acetate followed by methylene chloride. The organic layer was dried over magnesium sulfate, followed by filtration, and then the solvent was concentrated *in vacuo* to Compound 12b as a crude product. Compound 12b was used for the next reaction without purification.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) □(delta): 1.76 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.44 (9H, s), 1.70-1.90 (4H, m), 2.20-2.65 (6H, m), 3.35-3.50 (1H, s).

Step (2): Compound 12b → Compound 12c

The crude product (an amount equivalent to 2 mmol), which contains Compound 12b obtained in the previous step, was dissolved in methylene chloride (1 mL), and then trifluoroacetic acid (4.62 mL) was added thereto, subsequently standing overnight. The reaction solution was concentrated *in vacuo*, and then methylene chloride (2 mL) was added thereto. 4 N hydrochloric acid/ethyl acetate (1.25 mL, 5 mmol) was then added at 0°C thereto, followed by stirring. The solvent was then concentrated *in vacuo* to yield Compound 12c as a crude produt. Compound 12c was used for the next reaction without purification.

^{1}H-NMR(D_2O) □(delta): 1.45 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.80-2.40 (4H, m), 3.00-3.50(4H, m), 3.51-3.64 (2H, m), 3.68-4.00 (1H, m).

Step (3): Compound 12c + Compound 12d → Compound 12e

Compound 12d (686 mg, 1.6 mmol) was dissolved in dimethylformamide (7 mL), and then cooled to 0°C. Hydrochloric acid salt (337 mg, 1.76 mmol) of N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide, and 1-hydroxybenzotriazole (270 mg, 1.76 mmol) were added in turn, subsequently stirring at room temperature for 30 minutes. After

the reaction solution was cooled to 0°C, a dimethylformamide (2 mL) solution of a composition (an amount equivalent to 2 mmol), which comprises Compound 12c obtained in Step (2), was added thereto, followed by adding triethylamine (0.99 mL, 7.2 mmol). Into the reaction solution was then added ethyl acetate(50 mL) and 5% sodium hydrogen carbonate solution. The separated organic layer was washed with water, and then washed with saturated brine. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and then the solvent was evaporated under reduced pressure to yield Compound 12e (714 mg, 83% yield from Compound 12a).

^{1}H-NMR($CDCl_3$) □(delta): 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.60-1.80 (4H, m), 2.40-2.80 (6H, m), 3.80 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.10-4.25 (1H, m), 4.94 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.80-7.00 (6H, m), 7.25-7.50 (4H, m).

Step (4): Compound 12f + Compound 12e → Compound 12g → Compound (II-12)

Treatment similar to that described above yielded Compound (II-12) (140 mg, 18%).

^{1}H-NMR(D_2O) □(delta): 1.20-1.80 (9H, m), 2.00-2.40 (4H, m), 3.20-3.80 (8H, m), 3.95 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.20 (1H, d, J = 14.1 Hz), 5.36 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.89 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.60-6.80 (2H, m), 6.97(1H, s).

Elementary analysis for $C_{33}H_{38}ClN_7O_{10}S_2Na \cdot 4.8H_2O \cdot 0.8(NaHCO_3)$

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

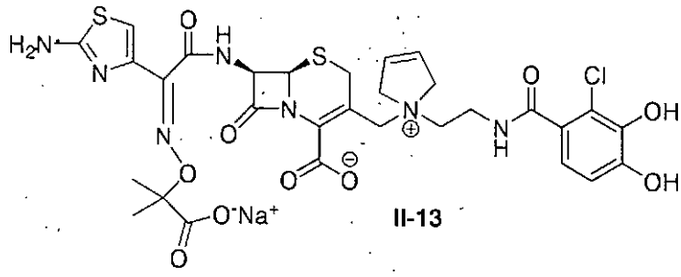
Found.: C, 41.74; H, 5.03; Cl, 3.24; N, 10.61; S, 6.97; Na, 4.79 (%)

[0173]

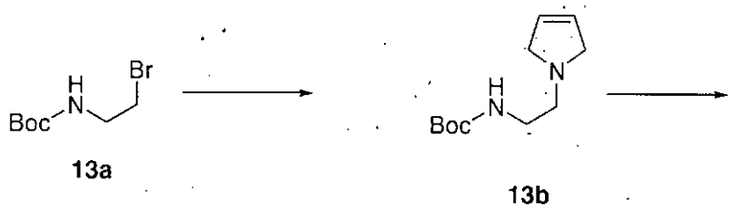
Example 55

Synthesis of Compound (II-13)

[Formula 129]

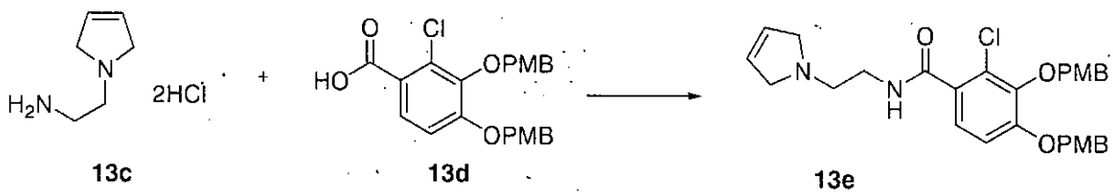


II-13



13a

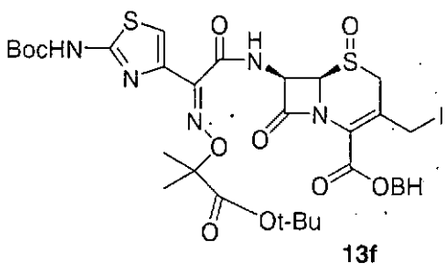
13b



13c

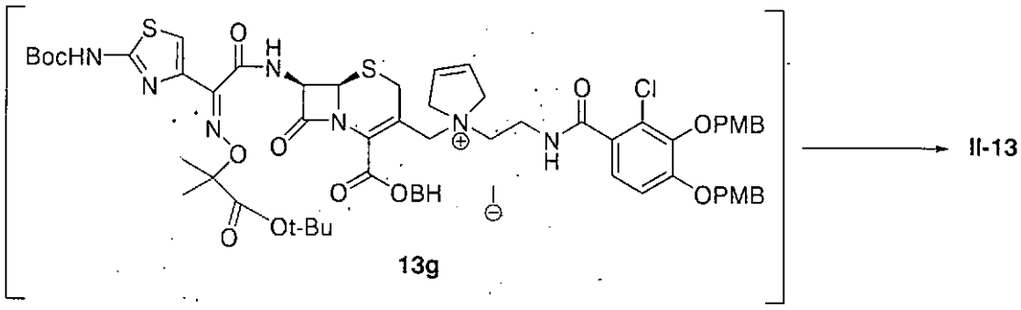
13d

13e



13f

13e



13g

II-13

Step (1): Compound 13a → Compound 13b

Compound 13a (336 mg, 1.5 mmol) and 3-pyrroline (0.251 mL, 3.3 mmol) were dissolved in acetonitrile, and then potassium iodide (249 mg, 1.5 mmol) and potassium carbonate (622 mg, 4.5 mmol) were added, subsequently heating to 50°C for 1 hour. 1 N hydrochloric acid and ethyl acetate were added, and then the the aqueous layer was separated. To the separated aqueous layer was added aqueous 1 N sodium hydroxide solution, and then the aqueous layer was extracted with ethyl acetate, followed by methylene chloride (two times). The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, followed by filtration, and then the solvent was evaporated under reduced pressure to yield Compound 13b (288 mg, 90% yield).

^{1}H-NMR($CDCl_3$) □(delta): 1.44 (9H, s), 2.70-2.90 (2H, m), 3.10-3.40 (2H, m), 3.60-3.70 (4H, m), 5.77 (2H, s).

Step (2): Compound 13b → Compound 13c

Compound 13b (289 mg, 1.36 mmol) was dissolved in methylene chloride (1 mL), and then trifluoroacetic acid (3 mL) was added thereto, subsequently standing overnight. The reaction solution was then evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in methylene chloride (2 mL), and then a 4 N hydrochloric acid/ethyl acetate solution (0.85 mL) was added thereto, followed by stirring. The solvent was evaporated under reduced pressure to yield Compound 13c as a crude product. Compound 13c was used for the next reaction without purification.

^{1}H-NMR(D_2O) □(delta): 3.40-3.50 (2H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 4.00-4.60 (4H, m), 5.95 (2H,s).

Step (3): Compound 13c + Compound 13d → Compound 13e

Treatment similar as described above yielded Compound 13e (468 mg, 85%).

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

Step (4): Compound 13f + Compound 13e → Compound 13g → Compound (II-13)

Treatment similar as described above yielded Compound (II-13) (300 mg, 43%).

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

Elementary analysis for $C_{30}H_{31}ClN_7O_{10}S_2Na \cdot 4.1H_2O \cdot 1.0(NaHCO_3)$

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

Found.: C, 39.90; H, 4.46; Cl, 3.71; N, 10.88; S, 7.12; Na, 5.32 (%)

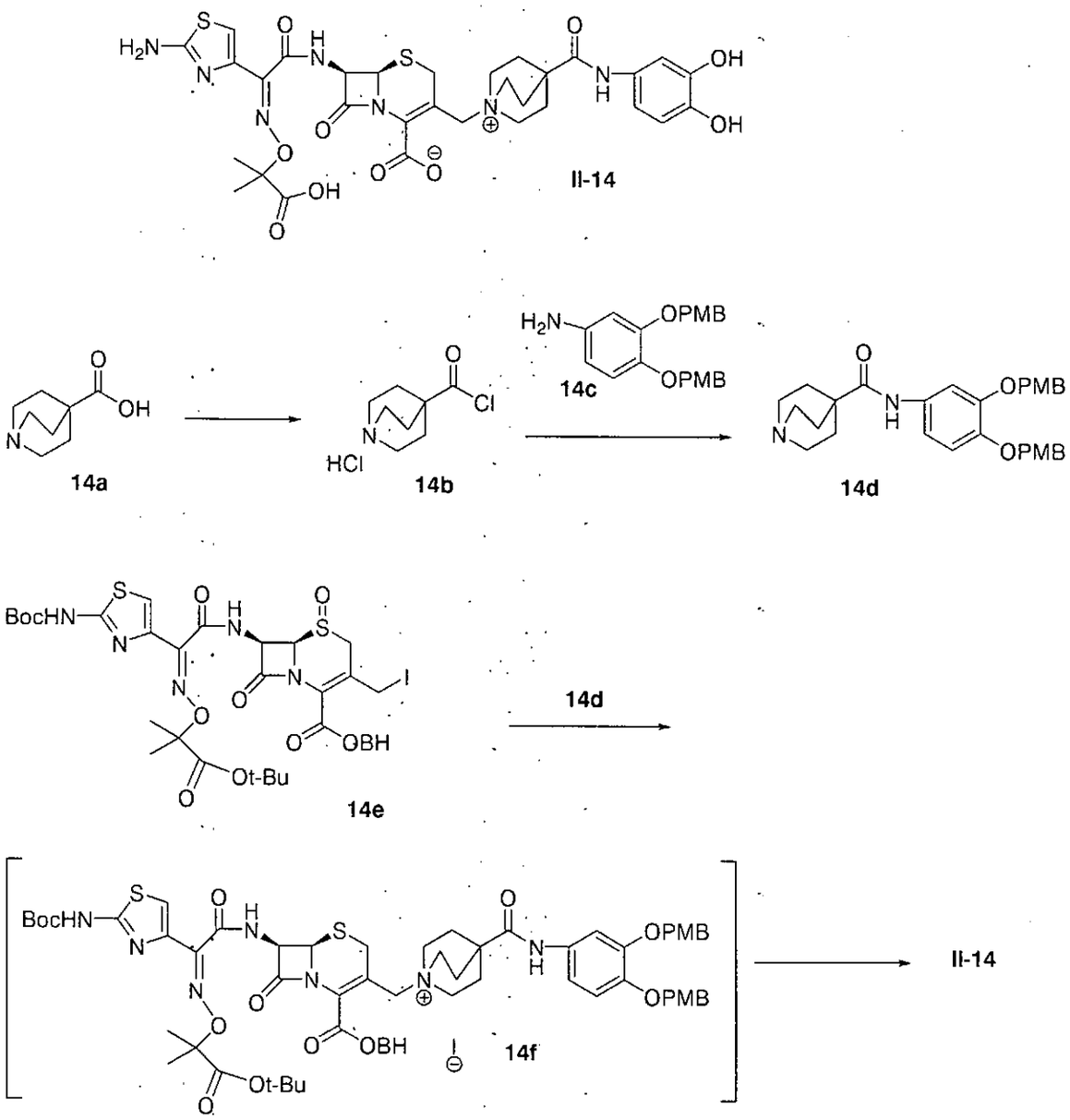
[0174]

Example 56

000173

Synthesis of Compound (II-14)

[Formula 130]



Step (1): Compound 14a → Compound 14c → Compound 14d

Compound 14a (859 mg, 5.54 mmol) was suspended in thionyl chloride (3.94 mL, 54.0 mmol), subsequently stirring at 80°C for 2 hours. After thionyl chloride was evaporated under reduced pressure, dimethylacetamide was added to the residue. The reaction solution was cooled to 0°C, and then Compound 14c (1.64 g, 4.5 mmol) was added

thereto, followed by adding triethylamine (1.25 mL, 9 mmol). The reaction solution was then poured into aqueous sodium carbonate, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and then the solvent was evaporated under reduced pressure to yield Compound 14d (1.70 g, 75%).

^{1}H-NMR($CDCl_3$) □(delta): 1.70-1.90 (6H, m), 2.90-3.10 (6H, m), 3.80 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.01 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.80-7.00 (5H, m), 7.20-7.40 (6H, m).

Step (2): Compound 14e + Compound 14d → Compound 14f → Compound (II-14)

Treatment similar as described above yielded Compound (II-14) (318 mg, 44%).

^{1}H-NMR(D_2O) □(delta): 1.49 (3H, s), 1.51 (3H, s), 2.10-2.40 (6H, m), 3.20-4.00 (10H, m), 5.35 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.88 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.70-6.80 (1H, m), 6.80-6.90 (2H, m), 6.97 (1H, s).

Elementary analysis for $C_{31}H_{35}N_7O_{10}S_2Na \cdot 4.3H_2O$

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

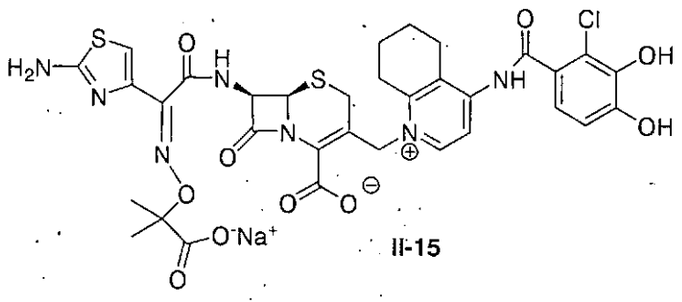
Found.: C, 46.01; H, 5.20; N, 12.13; S, 8.05 (%)

[0175]

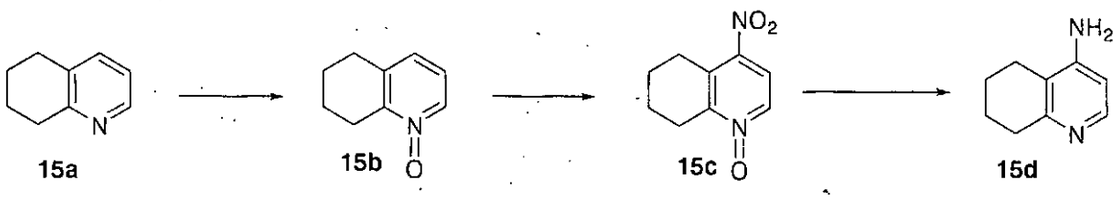
Example 57

Synthesis of Compound (II-15)

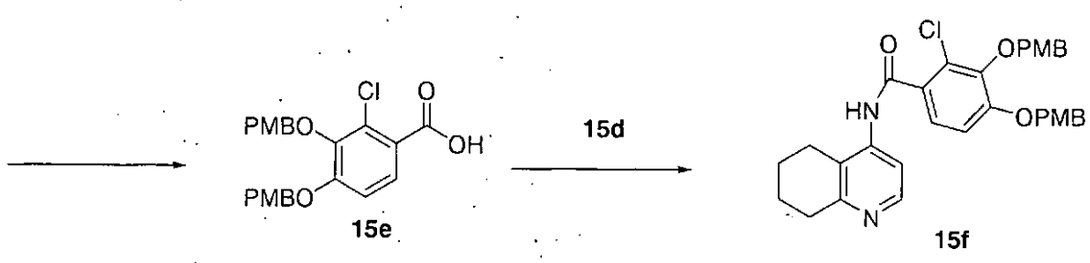
[Formula 131]



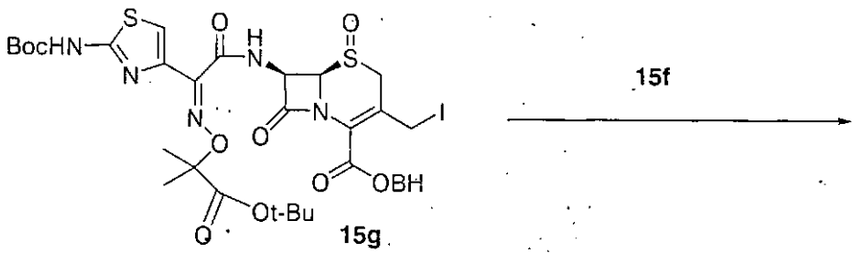
II-15



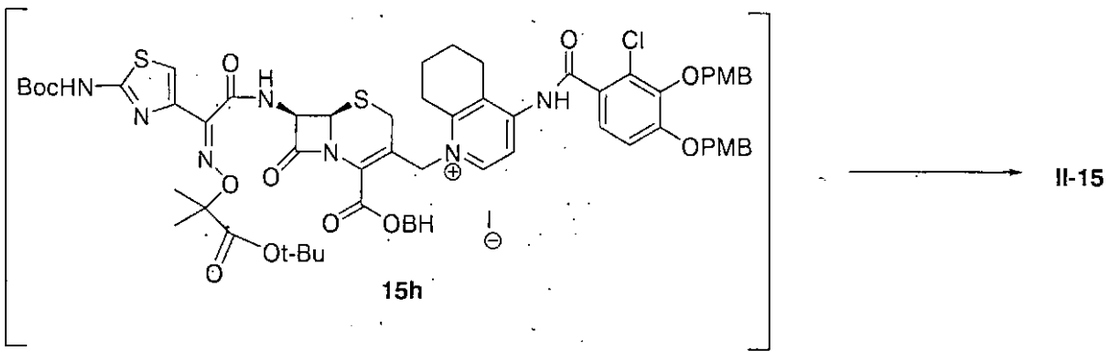
15a 15b 15c 15d



15e 15d 15f



15g 15f



15h II-15

Step (1): Compound 15a → Compound 15d

Synthesis of Compound 15d from Compound 15a was carried out according to WO 2002/076979.

Step (2): Compound 15e + Compound 15d → Compound 15f

Compound 15e (1.51 g, 3.52 mmol) was dissolved in methylene chloride (20 mL), and then diisopropylethylamine (1.48 mL, 8.45 mmol), 1-methylimidazole, Compound 15d (621 mg, 4.19 mmol), and diphenyl chlorophosphate (0.872 mL, 4.19 mmol) were added in turn, followed by stirring. The solvent was concentrated *in vacuo*, and then the residue was purified by silica gel column chromatography to yield Compound 15f (981 mg, 50%).

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

Step (3): Compound 15g + Compound 15f → Compound 15h → Compound (II-15)

Treatment similar as described above yielded Compound (II-15) (249 mg, 31%).

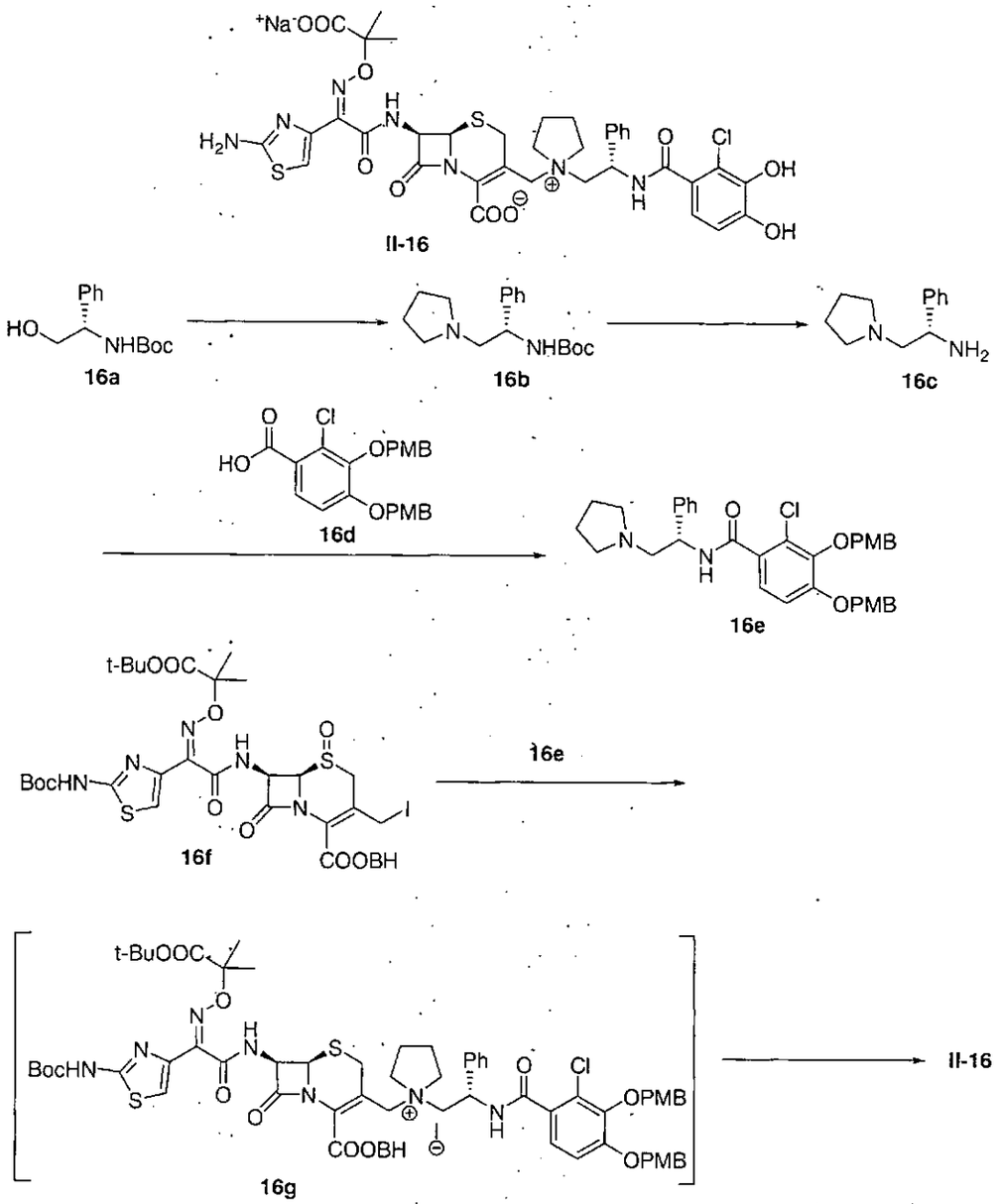
^{1}H-NMR (D_2O) □(delta): 1.48 (6H, s), 1.60-2.00 (4H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 2.90-3.10 (2H, m), 3.23 (1H, d, J = 18.3 Hz), 3.43 (1H, d, J = 18.3 Hz), 5.13 (1H, d, J = 14.7 Hz), 5.23 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.82 (1H, d, J = 4.5 Hz), 6.73-6.77 (1H, m), 6.92 (1H, s), 7.00-7.07 (1H, m), 8.33-8.35 (1H, m),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

[0176]

Example 58

Synthesis of Compound (II-16)

[Formula 132]



Step (1): Compound 16a → Compound 16b

Compound 16a (7.12 g, 30 mmol) was dissolved in methylene chloride (50 mL), and then triethylamine (8.32 mL, 60 mmol) was added. The reaction solution was cooled to 0°C, and then methanesulfonyl chloride (2.57 mL, 33 mmol) was added drop-wise over 10 minutes. After the reaction solution was stirred at room temperature for 20 minutes, aqueous saturated sodium hydrogen carbonate was added thereto, subsequently the

organic layer was separated. After the organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, sodium sulfate was removed by filtration, and then the solvent was concentrated *in vacuo*. Pyrrolidine (32.3 mL, 390 mmol) was then added to the resulting concentrated residue, followed by heating to 50°C for 2.5 hours with stirring. Excess pyrrolidine was evaporated under reduced pressure, and then water was added to the resulting concentrated residue, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, washed with saturated brine, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. Magnesium sulfate was removed by filtration, and then the solvent was concentrated *in vacuo*. The resulting crude product was purified by silica gel column chromatography to yield 16b as a white solid (7.23 g, 83%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 1.39 (9H, s), 1.73-1.77 (4H, m), 2.42-2.57 (5H, m), 2.76 (1H, dd, J = 9.9, 12.3 Hz), 4.59 (1H, br), 5.54 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.20-7.34 (5H, m).

Step (2): Compound 16b → Compound 16c → Compound 16e

Compound 16b (7.23 g, 24.9 mmol) was dissolved in methylene chloride (35 mL), and then trifluoroacetic acid (34.5 ml, 448 mmol) was added, subsequently stirring at room temperature overnight. The solvent was evaporated under reduced pressure, and then ethyl acetate was added to the resulting concentrated residue, followed by extraction with aqueous 2 N hydrochloric acid solution. An aqueous 2 N sodium hydroxide solution was then added to the aqueous layer until the aqueous layer had a pH 7-8, followed by extraction with methylene chloride. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, and then sodium sulfate was removed by filtration. The solvent was concentrated under reduced perssure, and then further dried *in vacuo* to yield Compound 16c as a brown oil. The obtained 16c was used for the next reaction without purification.

Compound 16d (6.43 g, 15 mmol) was dissolved in dimethylformamide (70 mL), subsequently cooled to 0°C, and then hydrochloric acid salt (3.16 g, 16.5 mmol) of N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide and 1-hydroxybenzotriazole (2.53 g, 16.5 mmol) were added thereto in turn, followed by stirring at room temperature for 1.5 hours. The reaction solution was cooled to 0°C, and then Compound 16c (3.43 g, 18 mmol) and triethylamine (6.24 mL, 45 mmol) were added thereto, subsequently stirring at 0°C for 2 hours and then standing at room temperature overnight. Water and tetrahydrofuran were added to the reaction mixture, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with aqueous saturated sodium hydrogen carbonate, washed with saturated brine, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. Magnesium sulfate was removed by filtration, and then the solvent was concentrated *in vacuo*. Isopropyl acetate

was then added to the residue obtained. The resulting solid was filtrated, and then dried *in vacuo* to yield Compound 16e as a white solid (6.31 g, 70%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) □(delta): 1.66 (4H, br), 2.50 (4H, br), 2.56 (1H, q, J = 6.3 Hz), 2.81 (1H, dd, J = 9.3, 12.0 Hz), 3.74 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.87 (2H, s), 5.06 (1H, dd, J = 9.0, 15.0 Hz), 5.16 (2H, s), 6.87 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.97 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.18-7.26 (2H, m), 7.29-7.34 (4H, m), 7.37-7.40 (2H, m), 7.42 (2H, d, J = 8.7 Hz).

Step (3): Compound 16e + Compound 16f → Compound 16g → Compound (II-16)

Compound 16e (1.20 g, 2.0 mmol) was suspended in a mixed solvent of dimethylformamide (6 mL) and tetrahydrofuran (4 mL). Then Compound 16f (2.12 g, 2.0 mmol) and sodium hydrogen carbonate (0.34 g, 4.0 mmol) were added thereto in turn, subsequently stirring at room temperature for 4 hours. The reaction solution was cooled to -40°C, and then phosphorus tribromide (0.377 mL, 4 mmol) was added, subsequently stirring at 0°C for 1 hour. Ice-cold water was added to the reaction mixture, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, washed with saturated brine, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. Magnesium sulfate was then removed by filtration. The solvent was concentrated under reduced pressure, and then further dried *in vacuo* to yield Compound 16 g as a brown formed solid. The obtained Compound 16g was used for the next reaction without purification.

The whole amount of Compound 16g obtained was dissolved in methylene chloride (30 mL), subsequently cooled to -40°C, and then anisole (2.19 mL, 20 mmol) and 2M-aluminum chloride/nitromethane solution (10 mL, 20 mmol) were added thereto in turn, followed by stirring at 0°C for 1 hour. To the reaction solution was then added aqueous 2 N hydrochloric acid solution, acetonitrile, and diisopropyl ether that had been cooled to 0°C, subsequently stirring to completely dissolve insolubles. To the separated aqueous layer was added HP20-SS resin, and then acetonitrile was concentrated *in vacuo*. The resulting mixed solution was purified by ODS column chromatography. To the obtained solution of the desired Compound was then added aqueous 0.2 N sodium hydroxide solution until the solution had pH=6.0. Excess sodium hydroxide was then neutralized by adding one piece of dry ice. The resulting solution was concentrated *in vacuo*, and then lyophilized to yield Compound (II-16) as a white powder (0.48 g, 28%).

^{1}H-NMR (D_2O) □(delta): 1.48 (3H, s), 1.49 (3H, s), 3.42-3.94 (9H, m), 4.25 (1H, d, J = 14.4 Hz), 5.25 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.71 (1H, br), 5.83 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.57 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.67 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.48 (5H, br).

Elementary analysis for: $C_{36}H_{37}ClN_7O_{10}S_2Na \cdot 0.1NaHCO_3 \cdot 4.8H_2O$

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

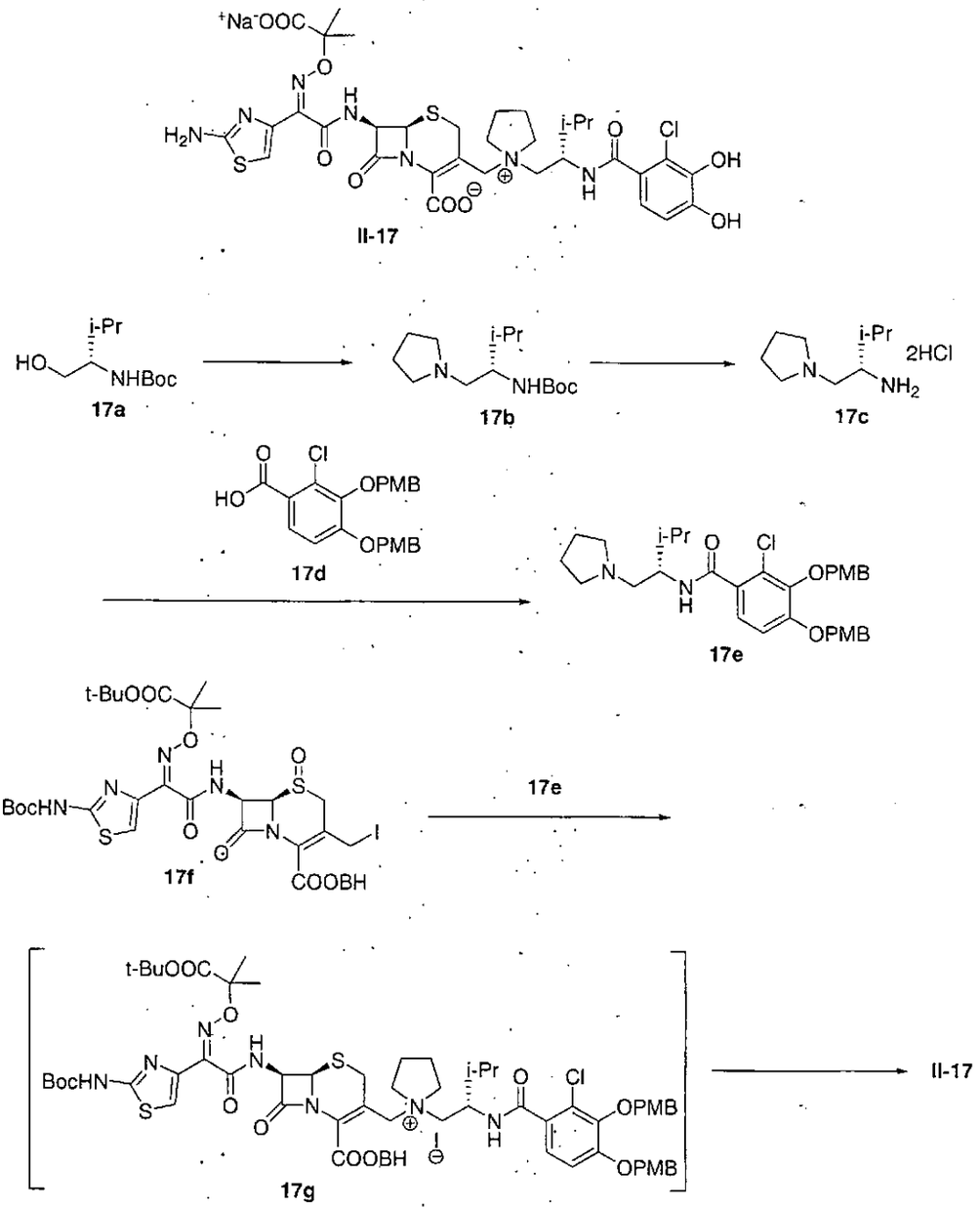
Found.: C, 45.85; H, 5.05; Cl, 3.93; N, 10.29; S, 6.72 (%)

[0177]

Example 59

Synthesis of Compound (II-17)

[Formula 133]



Step (1): Compound 17a → Compound 17b → Compound 17c

Compound 17a (5.0 g, 24.6 mmol) was dissolved in methylene chloride (40 mL), and then triethylamine (6.82 mL, 49.2 mmol) was added thereto, subsequently cooling to 0°C. Methanesulfonyl chloride (2.11 mL, 27.1 mmol) was added drop-wise to the reaction solution over 10 minutes. The reaction solution was stirred at room temperature for 1 hour, and then aqueous saturated sodium hydrogen carbonate was added thereto, followed by extraction with methylene chloride. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and then magnesium sulfate was removed by filtration. The solvent was then evaporated under reduced pressure. Pyrrolidine (26.4 mL, 320 mmol) was added to the resulting concentrated residue, subsequently heating to 50°C for 2.5 hours with stirring. Excess pyrrolidine was evaporated under reduced pressure, and then ethyl acetate was added to the resulting concentrated residue, followed by extraction with aqueous 1 N hydrochloric acid solution. To the aqueous layer was added aqueous 2 N sodium hydroxide solution until the solution had a pH of 7-8, followed by extraction with methylene chloride. The organic layer was washed with water, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. Magnesium sulfate was removed by filtration, and then concentrated *in vacuo* to yield Compound 17b as a white solid. The obtained Compound 17b was used for the next reaction without purification.

The whole amount of Compound 17b obtained was dissolved in methylene chloride (22 mL), and then trifluoroacetic acid (22.0 mL, 285 mmol) was added, subsequently stirring at room temperature overnight. The solvent was evaporated under reduced pressure, and then ethyl acetate was added to the concentrated residue, followed by cooling to 0°C. 4 N hydrochloric acid/ethyl acetate solution (40 mL) was then added to the solution, subsequently stirring at 0°C for 15 minutes. The resulting solid was filtrated, and then dried *in vacuo* to yield Compound 17c as a white solid (3.50 g, 62%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) □(delta): 0.97 (6H, dd, J = 3.3, 6.9 Hz), 1.87-2.13 (5H, m), 2.93-3.15 (2H, m), 3.45-3.59 (4H, m), 3.76 (1H, br), 5.75 (2H, br).

Step (2): Compound 17c → Compound 17e .

Compound 17d (6.43 g, 15 mmol) was dissolved in dimethylformamide (70 mL), subsequently cooling to 0°C, and then hydrochloric acid salt (3.16 g, 16.5 mmol) of N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide, and 1-hydroxybenzotriazole (2.53 g, 16.5 mmol) were added thereto in turn, followed by stirring at room temperature for 1.5 hours. The reaction solution was cooled to 0°C again, and then Compound 17c (3.44 g, 15 mmol) and triethylamine (10.4 mL, 75 mmol) were added, subsequently stirring at 0°C for 2 hours and further left standing at room temperature overnight. Water and tetrahydrofuran were

added to the reaction mixture, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with aqueous saturated sodium hydrogen carbonate, washed with saturated brine, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. Magnesium sulfate was removed by filtration, and then the solvent was concentrated *in vacuo*. Diisopropyl ether was then added to the resulting residue. The resulting solid was filtrated, and then dried *in vacuo* to yield Compound 17e as a white solid (6.21 g, 73%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) □(delta): 0.89 (6H, dd, J = 6.9, 16.2 Hz), 1.66 (4H, br), 1.84 (1H, td, J=7.2, 18.6 Hz), 2.39-2.51 (6H, m), 3.75 (1H, s), 3.76 (1H, s), 3.94 (1H, m), 4.87 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.87 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.97 (2H, d, J = 9.0 Hz).

Step (3): Compound 17e + Compound 17f → Compound 17g → Compound (II-17)

Compound 17e (1.20 g, 2.0 mmol) was dissolved in a mixed solvent of dimethylformamide (6 mL) and tetrahydrofuran (2 mL), and then Compound 17f (2.12 g, 2.0 mmol) and sodium hydrogen carbonate (0.34 g, 4.0 mmol) were added thereto, subsequently stirring at room temperature for 2 hours. The reaction solution was cooled to -40°C, and then phosphorus tribromide (0.377 mL, 4 mmol) was added, followed by stirring at 0°C for 1 hour. Ice-cold water was then added to the reaction mixture, folloed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, washed with saturated brine, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. Magnesium sulfate was removed by filtration, and then the solvent was evaporated under reduced pressure to yield Compound 17g as a brown formed solid. The obtained Compound 17g was used for the next reaction without purification.

Then the whole amout of Compound 17g obtained was dissolved in methylene chloride (30 mL), and then anisole (2.19 mL, 20 mmol) and 2M-aluminum chloride/nitromethane solution (10 mL, 20 mmol) were added at -40°C in turn, subsequently stirring at 0°C for 1.5 hours. To the reaction solution was added 2 N hydrochloric acid, acetonitrile, and diisopropyl ether that had been cooled to 0°C, followed by stirring to completely dissolve insolubles. The aqueous layer was then separated. HP20-SS resin was added to the aqueous layer, and then acetonitrile was concentrated *in vacuo*. The resulting concentrated solution was purified by ODS column chromatography. An aqueous 0.2 N sodium hydroxide solution was added to the solution of the resulting desired compound until the solution had pH=6.0. Excess sodium hydroxide was then neutralized by adding

one piece of dry ice. The obtained solution was concentrated *in vacuo*, and then lyophilized to yield Compound (II-17) as a white powder (823 mg, 50%).

^{1}H-NMR (D_2O) □(delta): 0.95-1.05 (5H, m), 1.49 (3H, s), 1.51 (3H, s), 2.07 (1H, br), 2.19 (4H, br), 3.43-3.69 (8H, m), 3.99 (1H, d, J = 16.8 Hz), 4.18 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.54 (1H, m), 5.37 (1H, d, J = 5.4 Hz), 5.90 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.73 (2H, m), 6.98 (1H, s).

Elementary analysis for: $C_{33}H_{39}ClN_7O_{10}S_2Na \cdot 0.2NaHCO_3 \cdot 4.0H_2O$

Calcd.: C, 44.05; H, 5.26; Cl, 3.92; N, 10.83; S, 7.09 (%)

Found.: C, 44.07; H, 5.30; Cl, 4.14; N, 10.72; S, 6.93 (%)

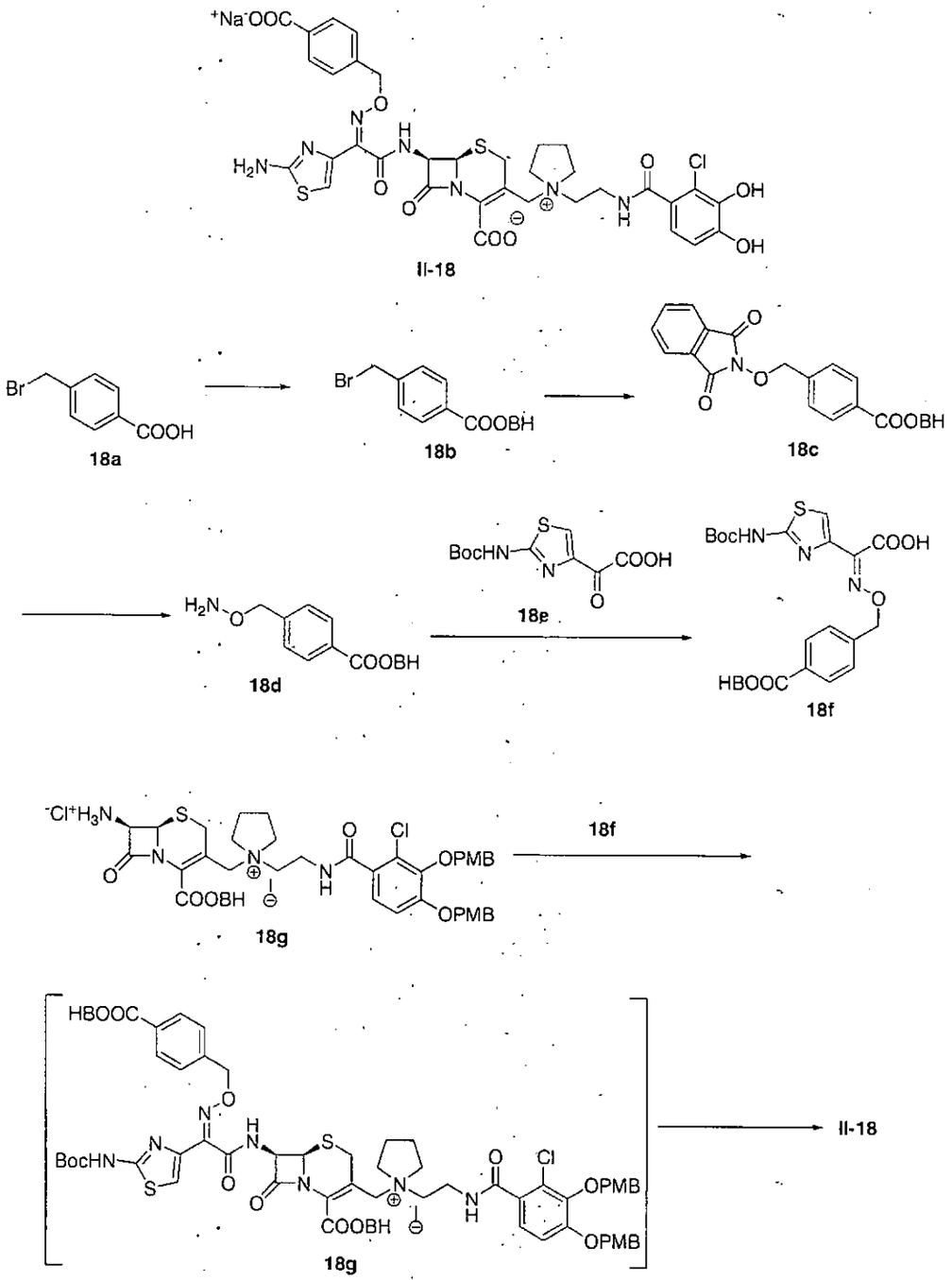
[0178]

Example 60

Synthesis of Compound (II-18)

CC0184

[Formula 134]



Step (1): Compound 18a → Compound 18b

Compound 18a (6.45 g, 30 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (70 mL), and then diphenyldiazomethane (6.99 g, 36 mmol) was added thereto. The reaction solution was then stirred at room temperature for 1 hour, subsequently heating at reflux for 2 hours.

The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, and then Methanol was added to the residue. The resulting solid was filtrated, and then dried *in vacuo* to yield Compound 18b as a white solid (9.01 g, 79%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 4.50 (2H, s), 7.11 (1H, s), 7.25-7.49 (12H, m), 8.11 (2H, d, J = 8.1 Hz).

Step (2): Compound 18b → Compound 18c

Compound 18b (9.0 g, 23.6 mmol) and N-hydroxyphthalimide (4.62 g, 28.3 mmol) were dissolved in dimethylformamide (90 mL), and then triethylamine (3.93 mL, 28.3 mmol) was added thereto, subsequently heating to 50°C for 1 hour with stirring. Ice-cold water and tetrahydrofuran were then added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with aqueous saturated sodium hydrogen carbonate, washed with saturated brine, and dried over anhydrous magnesium sulfate. Magnesium sulfate was removed by filtration, and then the solvent was concentrated *in vacuo*. n-Hexane was then added to the resulting residue. The resulting solid was filtrated, and then dried *in vacuo* to yield Compound 18c as a white solid (9.28g, 85%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 5.27 (2H, s), 7.10 (1H, s), 7.25-7.44 (10H, m), 7.63 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.71-7.82 (4H, m), 8.14 (2H, d, J = 8.4 Hz)

Step (3): Compound 18c → Compound 18d → Compound 18f

Compound 18c (6.95 g, 15 mmol) was dissolved in methylene chloride (70 mL), subsequently cooling to 0°C, and then methylhydrazine (0.88 mL, 16.5mmol) was added in one portion, followed by stirring at 0°C for 1.5 hours. The resulting solid was then removed by filtration. The solvent was evaporated under reduced pressure, and further dried *in vacuo* to yield Compound 18d as a pale yellow solid. The obtained Compound 18d was used for the next reaction without purification.

Then a solution of Compound 18e (4.08 g, 15 mmol) in methanol (40 mL) was cooled to 0°C. To this solution was added a methylene chloride (20 mL) solution of the whole amount of Compound 18c obtained as described above, followed by stirring at 0°C for 1 hour and further at room temperature for 1 hour. The reaction solution was concentrated *in vacuo*, and then water was added to the residue, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, washed with saturated brine, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. Magnesium sulfate was removed by filtration, and then the solvent was concentrated *in vacuo*. After methanol was added to the

resulting residue, the resulting solid was filtrated, and then dried *in vacuo* to yield Compound 18f as a white solid (6.23g, 71%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) □(delta): 1.46 (9H, s), 5.31 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.27-7.43 (7H, m), 7.52-7.55 (6H, m), 8.11 (2H, d, J = 8.4 Hz).

Step (4): Compound 18f + Compound 18g → Compound 18h → Compound (II-18)

Compound 18g (2.37 g, 2.22 mmol) was dissolved in methylene chloride (30 mL), subsequently cooling to -10°C. Then Compound 18f (1.18 g, 2.0 mmol), hydrochloric acid salt (0.51 g, 2.67 mmol) of N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide, and pyridine (0.233 mL, 2.89 mmol) were added thereto in turn, subsequently stirring at -10°C for 1.5 hours. Aqueous 2 N hydrochloric acid solution (2 mL) was added to the reaction mixture, and then concentrated *in vacuo*. Water was then added thereto, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, washed with saturated brine, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. After magnesium sulfate was removed by filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure, and further dried *in vacuo* to yield Compound 18h as a brown formed solid. The obtained Compound 18h was used for the next reaction without purification.

The whole amount of Compound 18h obtained was dissolved in methylene chloride (15 mL), subsequently cooling to -40°C, and then anisole (1.97 mL, 18 mmol) and trifluoroacetic acid (30 mL) were added thereto in turn, followed by stirring at 0°C for 1 hour. The solvent was evaporated under reduced pressure, and then ice-cold water, acetonitrile, and diisopropyl ether were added thereto. After the aqueous layer was separated, HP20-SS resin was added thereto, acetonitrile was concentrated *in vacuo*. The resulting mixed solution was purified by ODS column chromatography. An aqueous 0.2 N sodium hydroxide solution was added to the obtained solution of the desired compound until the solution had pH=6.0, and then excess sodium hydroxide was neutralized by adding one piece of dry ice. The resulting solution was concentrated *in vacuo*, and then lyophilized to yield Compound (II-18) as a white powder (138 mg, 7%).

^{1}H-NMR (D_2O) □(delta): 2.20 (4H, br), 3.24 (1H, d, J = 17.4 Hz), 3.41-3.91 (10H, m), 4.08 (1H, d, J = 14.1 Hz), 5.22 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.26 (2H, s), 5.76 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.80 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.93 (1H, s), 7.46 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.1 Hz).

Elementary analysis for: $C_{34}H_{33}ClN_7O_{10}S_2Na \cdot 0.2NaHCO_3 \cdot 5.6H_2O$

Calcd.: C, 43.70; H, 4.76; Cl, 3.77; N, 10.43; S, 6.82 (%)

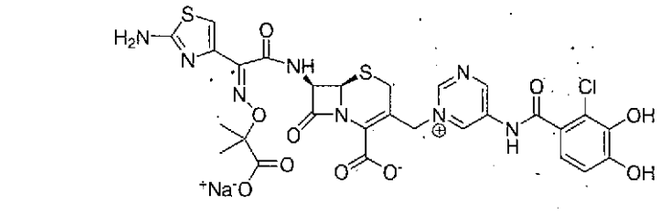
Found.: C, 43.67; H, 4.70; Cl, 3.80; N, 10.44; S, 7.05 (%)

[0179]

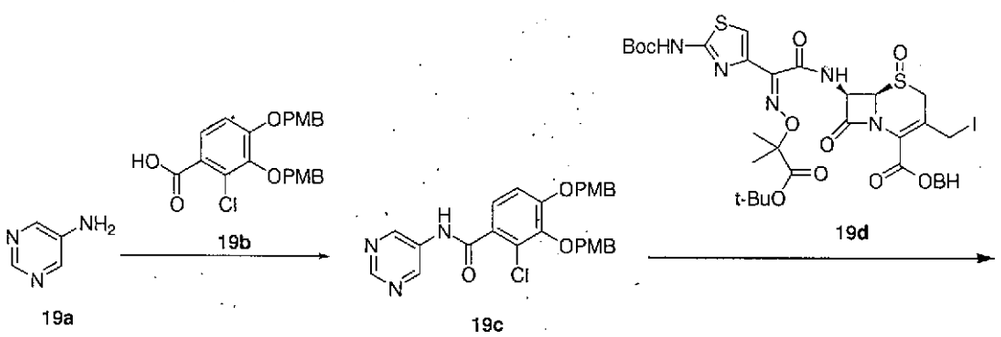
Example 61

Synthesis of Compound (II-19)

[Formula 135]



II-19

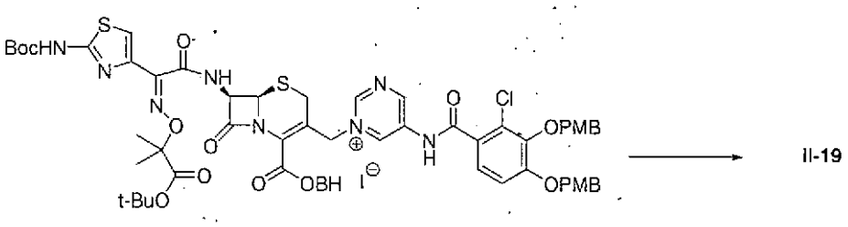


19a

19b

19c

19d



19e

II-19

Step (1): Compound 19a + Compound 19b → Compound 19c

5-Aminopyridine 19a (0.951 g, 10 mmol), Compound 19b (4.72 g, 11.00 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (1.486 g, 11.00 mmol), and hydrochloric acid salt (2.109 g, 11.00 mmol) of N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide were dissolved in dimethylacetamide(19.5 mL), subsequently stirring at 70°C for 8.5 hours. Distilled water was added to the reaction solution, and then the precipitated solid was filtrated. The filtrated residue was washed with aqueous saturated sodium hydrogen carbonate, washed with distilled water, and then washed with diisopropyl ether. The residue was dissolved in methanol, followed by stirring for 3.5 hours under reflux. The reaction solution was

filtrated, and then the filtrated residue was washed with methanol. The residue was dried *in vacuo* to yield Compound 19c as a white solid (1.41 g, 2 8%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) □(delta): 10.80 (1H, s), 9.09 (2H, s), 8.93 (1H, s), 7.48-7.26 (6H, m), 6.99 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 5.21 (2H, s), 4.93 (2H, s), 3.77 (3H, s), 3.75 (3H, s).

Step (2): Compound 19c + Compound 19d → Compound 19e

Compound 19c (0.506 g, 1.00 mmol) and Compound 19d (0.940 g, 1.00 mmol) were dissolved in dimethylacetamide (3 mL), subsequently stirring at room temperature for 6 hours. Dimethylformamide (30 mL) was added to the reaction solution, followed by cooling to -40°C, and then phosphorus tribromide (0.19 mL, 2.00 mmol) was added thereto. The reaction solution was stirred at -40°C for 3 hours, and then ethyl acetate and ice water were added thereto. The organic layer was extracted with operation of separation, then washed with saturated brine, and further dried over anhydrous magnesium sulfate. Magnesium sulfate was filtrated, the solvent was evaporated under reduced pressure to Compound 19e as a formed solid. The obtained 19e was used for the next reaction without purification.

Step (3): Compound 19e → Compound (II-19)

The whole amount of the crude Compound 19e obtained by the previous reaction was dissolved in methylene chloride (15 mL), subsequently cooling to -40°C. Anisole (1.09 mL, 10.0 mmol) and 2M-aluminum chloride/nitromethane solution (5.00 mL, 10.0 mmol) were added thereto in turn, followed by stirring at 0°C for 2 hours. To the reaction solution was added distilled water, acetonitrile, diisopropyl ether, and aqueous 2 N hydrochloric acid solution, and then stirred. Because precipitation appeared, the supernatant was separated by decantation. The aqueous layer was separated from the supernatant by operation of separation. The aqueous layer was combined with the decantation residue, and then aqueous 2 N hydrochloric acid solution and acetonitrile were added to make a homogeneous solution. HP-20SS resin was added to the solution, concentrated, subjected into column chromatography connecting HP20SS column and subsequent ODS column, and then purified. The resulting solution of the desired compound was concentrated *in vacuo*, and then lyophilized to yield Compound (II-19) as a white powder (58 mg, 8%).

^{1}H-NMR (D_2O) □(delta): 8.34 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.86 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.58 (1H, s), 6.35 (1H, d, J = 2.2 Hz), 5.79 (1H, d, J = 4.7 Hz), 5.46 (1H, d, J = 4.7 Hz), 5.12 (1H, d, J = 10.6 Hz), 5.03-4.66 (3H, m), 4.48 (1H, d, J = 10.6 Hz), 1.32 (6H, s).

MS (m+1) = 733

Elementary analysis for $C_{28}H_{24}ClN_8O_{10}S_2Na(NaHCO_3)_{1.5}(H_2O)_{6.1}$

Calcd.: C, 35.75; H, 3.83; Cl, 3.58; N, 11.31; S, 6.47; Na, 5.80 (%)

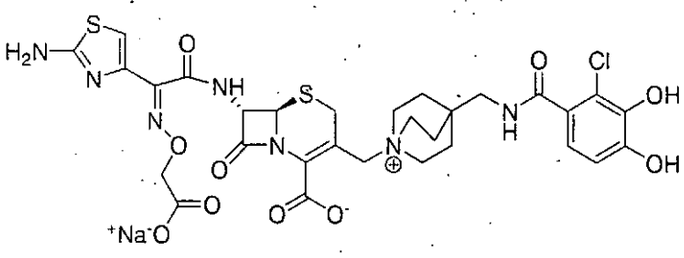
Found.: C, 35.53; H, 3.63; Cl, 5.26; N, 11.80; S, 6.59; Na, 3.04 (%)

[0180]

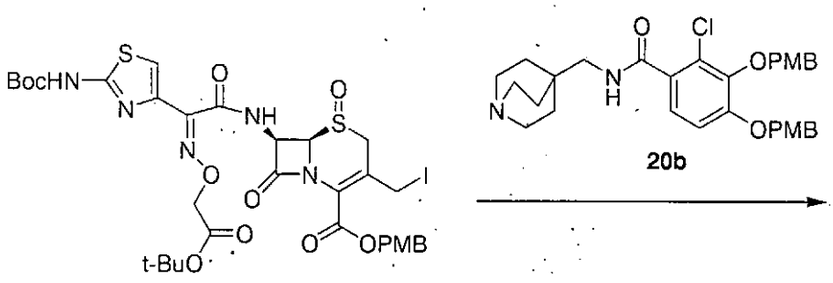
Example 62

Synthesis of Compound (II-20)

[Formula 136]

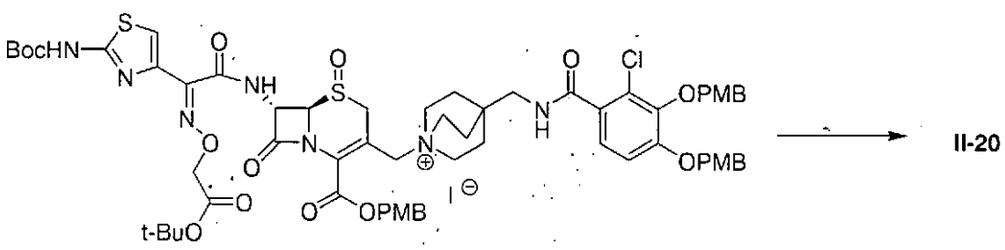


II-20



20a

20b



20c

II-20

Step (1): Compound 20a + Compound 20b → Compound 20c

Compound 20a (1.00 g, 1.16 mmol) and Compound 20b(0.606 g, 1.10 mmol) were dissolved in dimethylformamide (3.5 mL), subsequently stirring at room temperature for 3

hours. Ethyl acetate and aqueous 0.2 N hydrochloric acid solution were then added to the reaction solution. The organic layer was separated, washed with aqueous 0.2 N hydrochloric acid solution, washed with saturated brine, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. Magnesium sulfate was filtrated, and then the solvent was evaporated under reduced pressure to yield 20c as a formed solid. The obtained Compound 20c was used for the next reaction without purification.

Step (2): Compound 20c → Compound (II-20)

The whole amount of the crude Compound 20c obtained by the previous reaction was treated similarly as described above to yield Compound (II-20) as a white powder (83 mg, 10%).

^{1}H-NMR (D_2O) □(delta): 7.00 (1H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.23 (1H, d, J = 2.6 Hz), 5.13 (1H, d, J = 2.6 Hz), 4.94-4.56 (3H, m), 4.33 (1H, d, J = 13.6 Hz), 3.97-3.85 (2H, m), 3.53-3.33 (8H, m), 1.98-1.91 (6H, m).

MS (m+1) = 751

Elementary analysis for $C_{30}H_{31}ClN_7NaO_{10}S_2(NaHCO_3)_{0.5}(H_2O)_{4.5}$

Calcd.: C, 40.92; H, 4.56; Cl, 3.96; N, 10.95; S, 7.16; Na, 3.85 (%)

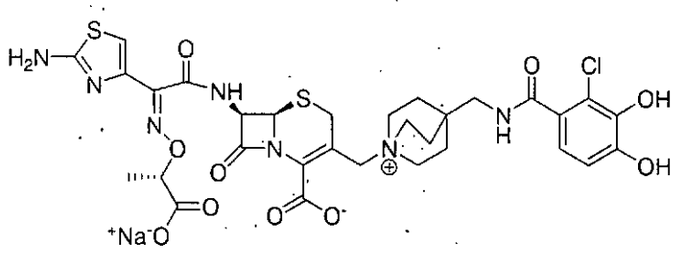
Found.: C, 40.76; H, 4.63; Cl, 4.09; N, 10.89; S, 7.34; Na, 2.77 (%)

[0181]

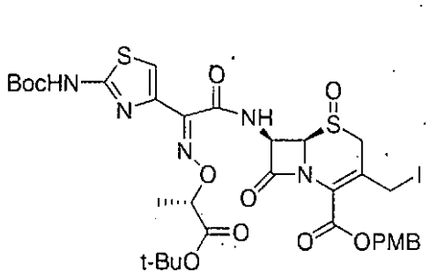
Example 63

Synthesis of Compound (II-21)

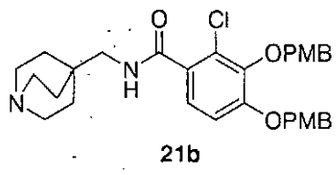
[Formula 137]



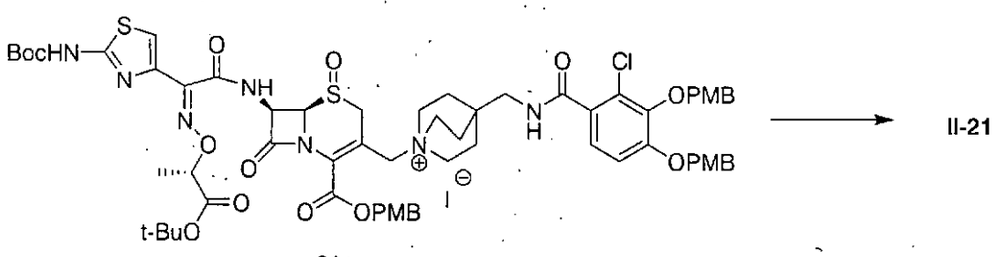
II-21



21a



21b



21c

II-21

Step (1): Compound 21a + Compound 21b → Compound 21c

Treatment similar to that described above yielded Compound 20c as a formed solid. The obtained 20c was used for the next reaction without purification.

Step (2): Compound 21c → Compound (II-21)

The whole amount of the crude Compound 21c obtained by the previous reaction was treated similarly to that described above to yield Compound (II-21) as a white powder (406 mg, 48%).

^{1}H-NMR (D_2O) □(delta): 6.98 (1H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.85 (1H, d, J = 5.0 Hz), 5.32 (1H, d, J = 5.0 Hz), 3.88-3.80 (2H, m), 4.86-4.55 (3H, m), 3.53-3.27 (8H, m), 1.94-1.88 (6H, m), 1.47 (3H, d, J = 7.1 Hz).

MS (m+1) = 765

Elementary analysis for $C_{31}H_{33}ClN_7NaO_{10}S_2(NaHCO_3)_{0.5}(H_2O)_{4.5}$

Calcd.: C, 41.61; H, 4.71; Cl, 3.90; N, 10.78; S, 7.05; Na, 3.79 (%)

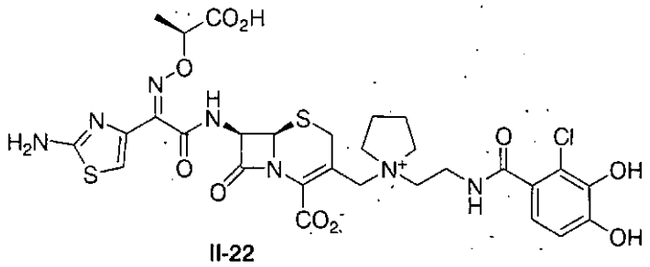
Found.: C, 41.78; H, 4.87; Cl, 4.01; N, 10.77; S, 7.07; Na, 2.74 (%)

[0182]

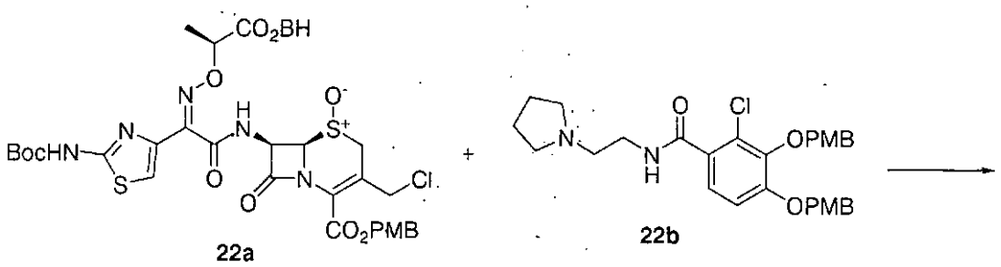
Example 64

Synthesis of Compound (II-22)

[Formula 138]

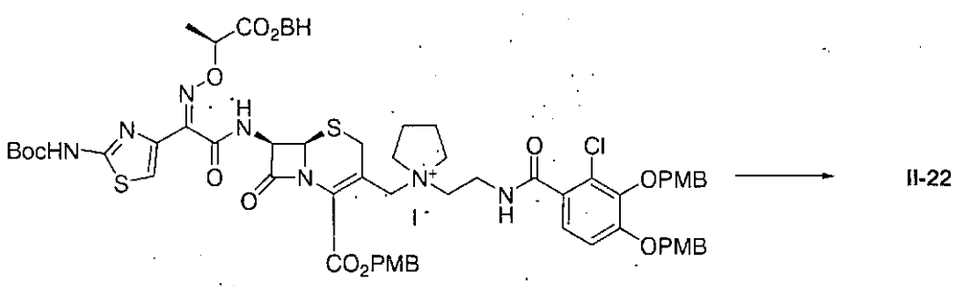


II-22



22a

22b



22c

Step (1): Compound 22a + Compound 22b → Compound 22c

According a method similar to that described in *Bioorg. Med. Chem.* 2007, 15, 6716, the obtained Compound 22a (892 mg, 1 mmol) and Compound 22b (525 mg, 0.99 mmol) were dissolved in dimethylacetamide (3 mL), and then potassium iodide (450 mg, 3 mmol)

was added to the reaction solution in a water bath, subsequently stirring at room temperature for 100 minutes. Dimethylformamide (6 mL) was added to the reaction solution, followed by cooling to 0°C, potassium iodide (1.33 g, 8 mmol) and acetyl chloride (0.43 mL, 6 mmol) were added thereto in turn, subsequently stirring at the same temperature for one hour. The reaction solution was then diluted with ethyl acetate. An aqueous 10% sodium hydrogen sulfite solution was added thereto, and then the organic layer was separated. The organic layer was washed with saturated brine, and then dried over magnesium sulfate. Magnesium sulfate was filtrated, and then concentrated *in vacuo* to yield Compound 22c. Compound 22c was used for the next reaction without purification.

Step (2): Compound 22c → Compound (II-22)

The whole amount of the crude Compound 22c described above was dissolved in methylene chloride (8 mL) and anisole (1.1 mL, 10 mmol), and then cooled to -40°C. 2M-aluminum chloride/nitromethane solution (5 mL, 10 mmol) was then added thereto, subsequently stirring for one hour in an ice bath. The reaction solution was solved into a mixed solution of aqueous 1 N hydrochloric acid solution and acetonitrile, and then diisopropyl ether was added thereto. After the aqueous layer was separated, HP-20SS resin was added, and then concentrated *in vacuo*. The concentrated solution was subjected to ODS column chromatography eluting with water-acetonitrile. Fractions containing the desired compound were concentrated *in vacuo*, and then lyophilized to yield Compound (II-22) (338.3 mg, 46%) as a powder.

MS: 738.03 (M+H)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) □(delta): 9.60 (1H, d, J = 8.52 Hz), 8.48 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.28 (2H, br s), 6.88-6.78 (3H, m), 5.78 (1H, dd, J = 8.2, 5.2 Hz), 5.19 (1H, d, J = 5.2 Hz), 5.08 (1H, d, J = 13.5 Hz), 4.63 (1H, q, J = 7.2 Hz), 3.96 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.87 (1H, d, J = 16.5 Hz), 3.60-3.55 (9H, m), 2.17-2.01 (4H, m), 1.45 (3H, d, J = 7.2 Hz).

Elementary analysis for $C_{29}H_{32}ClN_7O_{10}S_2 \cdot 5.1(H_2O)$

Calcd.: C, 41.96 ; H, 5.12 ; N, 11.81 ; S, 7.73 ; Cl, 4.27 (%)

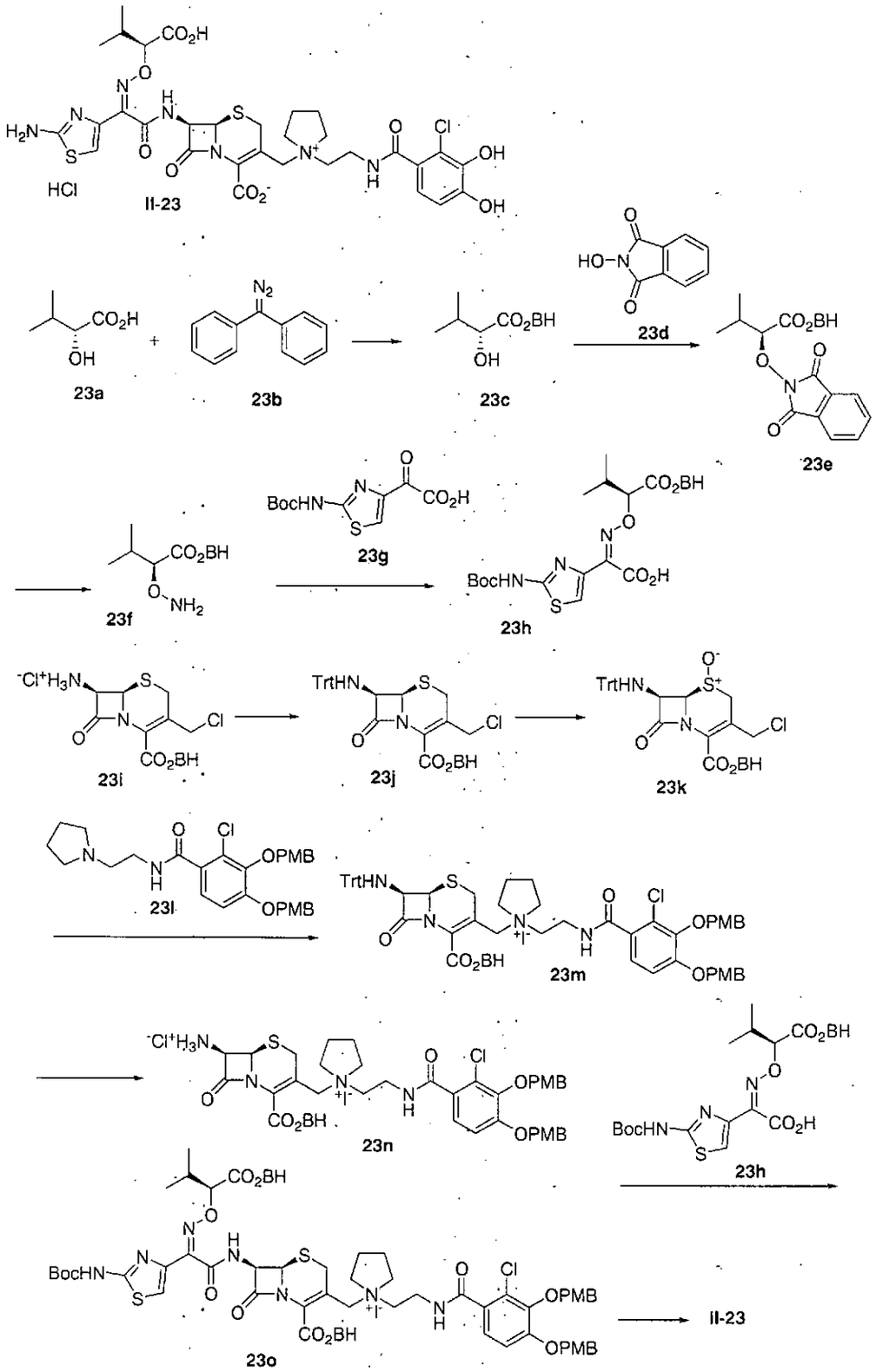
Found.: C, 41.91 ; H, 4.92 ; N, 12.07 ; S, 7.78 ; Cl, 4.08 (%)

[0183]

Example 65

Synthesis of Compound (II-23)

[Formula 139]


II-23
23a
23b
23c
23d
23e
23f
23g
23h
23i
23j
23k
23l
23m
23n
23o
II-23

Step (1): Compound 23a + Compound 23b → Compound 23c

Compound 23a (4 g, 33.9 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (50 mL). While stirring, a tetrahydrofuran solution (30 mL) of diphenyldiazomethane 23b (6.91 g, 35.6 mmol) was added drop-wise thereto. After the reaction solution was stirred at room temperature for two hours, the solvent was evaporated under reduced pressure. *n*-Hexane (100 mL) was then added to the residue. The resulting solid was filtrated, and then washed with *n*-hexane to yield Compound 23c (8.25 g, 86%) as a solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 7.36-7.29 (10H, m), 6.96 (1H, s), 4.16 (1H, d, J = 3.2 Hz), 2.67 (1H, br s), 2.23-2.13 (1H, m), 1.02 (3H, d, J = 7.0Hz), 0.77 (3H, d, J = 7.0 Hz).

Step (2): Compound 23c + Compound 23d → Compound 23e

Compound 23c (8.17 g, 28.7 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (80 mL), and then triphenylphosphine (8.29 g, 31.6 mmol), Compound 23d (5.16 g, 31.6 mmol), and diisopropyl azodicarboxylate (6.15 mL, 31.6 mmol) were added thereto in turn. After stirring at room temperature for three hours, triphenylphosphine (1.51 g, 5.74 mmol), Compound 23d (0.93 g, 5.74 mmol), and diisopropyl azodicarboxylate (1.1 mL, 5.74 mmol) were added thereto in turn, followed by further stirring for 45 minutes. The solvent was evaporated under reduced pressure, and then methanol (120 mL) was added. The resulting solid was filtrated, and then washed with methanol to yield Compound 23e (7.46 g, 60%) as a solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 7.79-7.72 (4H, m), 7.38-7.20 (10H, m), 6.98 (1H, s), 4.65 (1H, d, J = 7.14 Hz), 2.45-2.34 (1H, m), 1.18 (3H, d, J = 6.73 Hz), 1.00 (3H, d, J = 6.73 Hz).

Step (3): Compound 23e → Compound 23f → Compound 23h

Compound 23e (3.01 g, 7 mmol) was dissolved in methylene chloride (30 mL), and then methylhydrazine (0.39 mL, 7.35 mmol) was added thereto under ice-cooling, subsequently stirring at the same temperature for one hour. The resulting solid was then removed by filtration. Methanol (15 mL) was added to the filtrate, and then Compound 23g (2.00 g, 7.35 mmol) was added thereto under ice-cooling, subsequently stirring at the same temperature for three hours. The solvent was then evaporated under reduced pressure. Ethyl acetate and water were added thereto, and then the organic layer was separated. The organic layer was washed with saturated brine, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. Magnesium sulfate was filtrated, and then the solvent was evaporated under reduced pressure. After evaporation, ethyl acetate was added to the resulting solid to yield Compound 23h (1.66 g, 44%) as a solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 7.38-7.26 (10H, m), 6.94 (1H, s), 4.96 (1H, d, J = 3.7 Hz), 2.41-2.30 (1H, m), 1.07 (3H, d, J = 7.0 Hz), 0.85 (3H, d, J = 7.0 Hz).

MS: 552.22 (M-H).

Step (4): Compound 23i → Compound 23j

Compound 23i (45.1 g, 100 mmol) was suspended in methylene chloride (750 mL), and then 2,6-lutidine (24.5 mL, 210 mmol) and trityl chloride (30.7 g, 110 mmol) were added under ice-cooling in turn, subsequetnly stirring at room temperature for 3 hours. 2,6-Lutidine (5.8 mL, 50 mmol) was added to the reaction solution, followed by stirring 165 minutes, and then trityl chloride (8.37 g, 30mmol) was added thereto, subsequently stirring for 30 minutes. 2,6-Lutidine (5.8 mL, 50 mmol) was further added to the reaction solution, and then left standing at room temperature overnight. An aqueous 1 N hydrochloric acid solution was added to the reaction solution, and then the organic layer was separated. The organic layer was washed with water, washed with saturated brine, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. Magnesium sulfate was removed by filtration, and then evaporation yielded Compound 23j (84.7 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 7.51-7.24 (25H, m), 6.98 (1H, s), 4.80 (1H, dd, J = 9.8, 4.8 Hz), 4.28-4.43 (3H, m), 3.49 (1H, d, J = 18.1 Hz), 3.35 (1H, d, J = 18.1 Hz), 3.00 (1H, d, J = 9.9 Hz).

Step (5): Compound 23j → Compound 23k

The crude Compound 23j (84.7 g) obtaind as described above was dissolved in methylene chloride, and then a solution of *m*-chloroperbenzoic acid (75%, 23 g, 100 mmol) in methylene chloride (200 mL) was added thereto under ice-cooling, subsequently stirring at the same temperature for 30 minutes. *m*-Chloroperbenzoic acid (75%, 6.90 g, 30 mmol) was further added, followed by stirring for 30 minutes under ice-cooling. An aqueous sodium hydrogen carbonate solution was added to the reaction solution, and then the organic layer was separated. The organic layer was washed with aqueous 5% sodium sulfite solution, washed with water, washed with saturated brine, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. Magnesium sulfate was removed by filtration, and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting redsidue was dissolved in a small amount of methylene chloride, and then diisopropyl ether was added. After the resulting solid was filtrated, the filtrated residue was washed with diisopropyl ether, and then dried *in vacuo* to yield Compound 23k (59.8 g, 89%) as a solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 7.57-7.28 (25H, m), 6.92 (1H, s), 4.89-4.84 (2H, m), 4.04 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.46-3.56 (3H, m), 3.05 (1H, d, J = 18.5 Hz).

Step (6): Compound 23k + Compound 23l → Compound 23m

Compound 23k (13.5 g, 20 mmol) and Compound 23l (10.5 g, 20 mmol) was dissolved in dimethylacetamide (60 mL), and then was degassed in a water bath. While the reaction solution was stirred, potassium iodide (8.99 g, 60 mml) was added thereto, followed by stirring at room temperature for 90 minutes. Dimethylformamide (100 mL) was added to the reaction solution under ice-cooling, followed by degassing, and then potassium iodide (26.6 g, 160 mmol) and acetyl chloride (8.56 mL, 120 mL) were added thereto in turn, subsequently stirring at the same temperature for one hour. The reaction solution was then poured into a solution of sodium hydrogen sulfite (68 g) dissolved in brine (1200 mL). The resulting solid was filtrated, and then washed with water. The filtrated residue was dissolved in methylene chloride, washed with water, and then washed with saturated brine. The organic layer was then dried over anhydrous magnesium sulfate. Magnesium sulfate was removed by filtration, and then the solvent was evaporated under reduced pressure to yield Compound 23m (27.3 g).

Step (7): Compound 23m → Compound 23n

The crude Compound 23m (27.3 g) obtained as described above was dissolved in acetone (130 mL), and then aqueous 6 N hydrochloric acid solution (4.93 mL, 29.6 mmol) was added thereto at room temperature for 3.5 hours. Methylene chloride (500 mL) was added to the reaction solution to dilute, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. Magnesium sulfate was removed by filtration, and then the solvent was evaporated under reduced pressure to yield 23n (26.6 g).

MS: 903.35 (M+H).

Step (8): Compound 23n + Compound 23h → Compound 23o

Compound 23n (1.18 g, 1.1 mmol), Compound 23h (554 mg, 1 mmol), and hydrochloric acid salt (253 mg, 1.32 mmol) of N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide were dissolved in methylene chloride (15 mL), and then cooled to 0°C. Pyridine (0.12 mL, 1.43 mmol) was added to the reaction solution, followed by stirring for one hour under ice-cooling. Aqueous 2 N hydrochloric acid solution (1 mL), ethyl acetate, and water were added to the reaction solution, and then the organic layer was separated. The organic layer was washed with saturated brine, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. Magnesium sulfate was removed by filtration, and then the solvent was evaporated under reduced pressure to yield Compound 23o (1.52 g).

MS: 1438.58 (M+H)

Step (9): Compound 23o → Compound (II-23)

000198

The crude Compound 23o (1.52 g) obtained as described above was dissolved in methylene chloride (8 mL) and anisole (1.1 mL, 10 mmol), and then cooled to -40°C. 2M aluminum chloride/nitromethane solution (5 mL, 10 mmol) was added thereto, followed by stirring at a temperature between -10°C and -5°C for one hour. The reaction solution was dissolved into aqueous 1 N hydrochloric acid solution and acetonitrile, and then the aqueous layer was separated. After the aqueous layer was washed with diisopropyl ether, HP-20SS resin was added thereto, and then concentrated *in vacuo*. The concentrated solution was subjected to ODS column chromatography, eluting with aqueous hydrochloric acid solution-acetonitrile. Fractions containing the desired compound was concentrated *in vacuo*, and then lyophilized to yield Compound (II-23) (195.9 mg, 26%) as a powder.

MS: 766.07 (M+H).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) □(delta): 9.67 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.53 (1H, t, J = 5.2 Hz), 6.82 (1H, s), 6.78-6.75 (2H, m), 5.93 (1H, dd, J = 8.0, 5.2 Hz), 5.31 (1H, d, J = 5.0 Hz), 4.66 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.36 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.29 (2H, d, J = 14.6 Hz), 3.99 (3H, d, J = 17.1 Hz), 3.62-3.40 (9H, m), 2.15-1.89 (5H, m), 0.96 (6H, dd, J = 5.1, 6.7 Hz).

Elementary analysis for $C_{31}H_{36}ClN_7O_{10}S_2 \cdot 4.2(H_2O) \cdot 1.9(HCl)$

Calcd.: C, 40.86 ; H, 5.12 ; N, 10.76 ; S, 7.04 ; Cl, 11.28 (%)

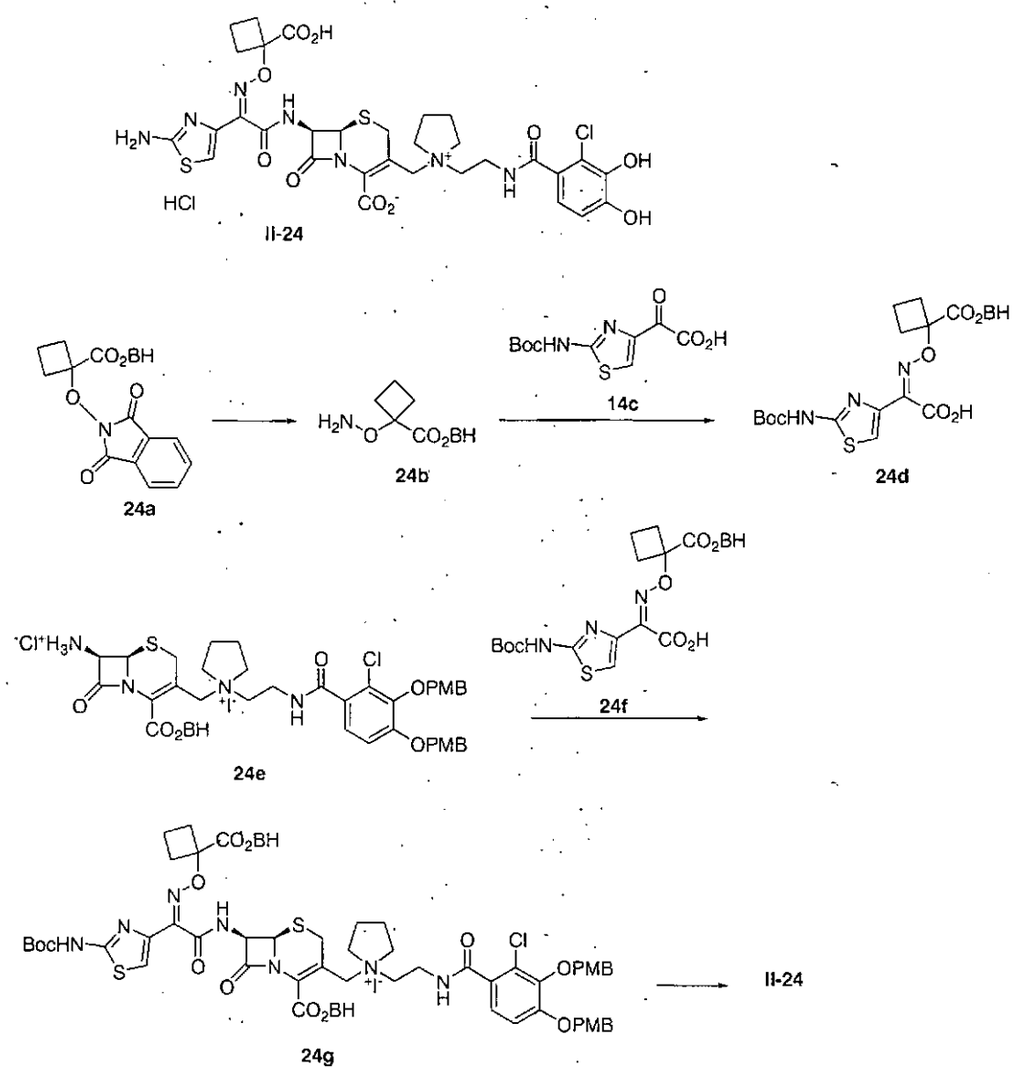
Found.: C, 40.86 ; H, 5.03 ; N, 10.72 ; S, 6.99 ; Cl, 11.20 (%)

[0184]

Example 66

Synthesis of Compound (II-24)

[Formula 140]



Step (1): Compound 24a → Compound 24b → Compound 24d

Compound 24a (2.99 g, 7 mmol), synthesized similarly by a method described in *Bioorg. Med. Chem.* 2007, 15, 6716, was dissolved in methylene chloride (30 mL). Methylhydrazine (0.37 mL, 7 mmol) was then added thereto under ice-cooling, subsequently stirring at the same temperature for one hour. The solid which appeared during the reaction was then removed by filtration. Methanol (15 mL) was added to the filtrate, and then Compound 24c (1.91 g, 7 mmol) was added thereto under ice-cooling, followed by stirring at the same temperature for one hour. After stirring at room temperature for another three hours, ethyl acetate and aqueous 0.1 N hydrochloric acid solution were added thereto. The organic layer was separated, washed with water,

washed with saturated brine, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. After magnesium sulfate was removed by filtration, the solvent was concentrated *in vacuo*, and then diisopropyl ether was added to the residue. The resulting solid was filtrated, and then washed with diisopropyl ether to yield Compound 24d (2.29 g, 59%) as a solid.

MS: 552.05 (M+H).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 7.37-7.23 (10H, m), 6.92 (1H, s), 2.64-2.51 (4H, m), 2.06-2.03 (2H, m), 1.55 (9H, s).

Step (2): Compound 24e + Compound 24f → Compound 24g → Compound (II-24)

Compound 24e (1.18 g, 1.1 mmol) and Compound 24f (546 mg, 0.99 mmol) were used, and Compound 24g and Compound (II-24) were obtained according to a procedure similar to that described above.

Compound 24g (1.67 g). MS: 1437.59 (M+H).

Compound (II-24) (251.7 mg, 33%)

MS: 764.04 (M+H)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) □(delta): 9.75 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.55 (1H, br s), 6.86-6.78 (2H, m), 5.97 (1H, dd, J = 8.2, 5.2 Hz), 5.35 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.68 (1H, d, J = 14.6 Hz), 4.31 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.02 (1H, d, J = 17.1 Hz), 3.66-3.10 (9H, m), 2.78-2.67 (2H, m), 2.46-1.84 (10H, m).

Elementary analysis for $C_{31}H_{34}ClN_7O_{10}S_2 \cdot 3.9(H_2O) \cdot 1.7(HCl)$

Calcd.: C, 41.53 ; H, 4.89 ; N, 10.94 ; S, 7.15 ; Cl, 10.68 (%)

Found.: C, 41.33 ; H, 4.85 ; N, 11.66 ; S, 6.89 ; Cl, 10.75 (%)

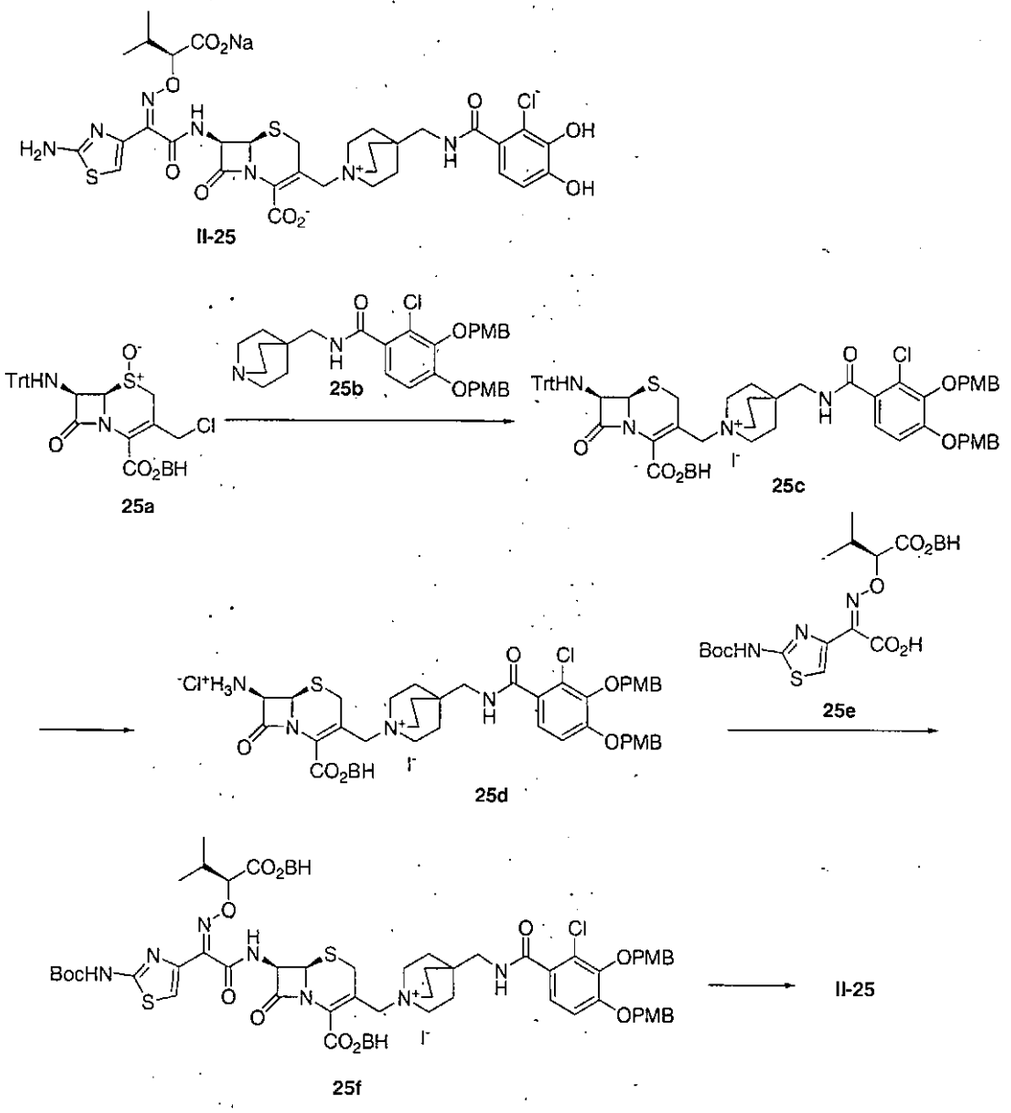
[0185]

Example 67

Synthesis of Compound (II-25)

000201

[Formula 141]



Step (1): Compound 25a + Compound 25b → Compound 25c

Compound 25a (1.91 g, 2.83 mmol) and Compound 25b (1.56 g, 2.83 mmol) were dissolved in dimethylacetamide (9 mL), and then degassed in a water bath. While the reaction solution was stirred, potassium iodide (1.27 g, 8.49 mmol) was added thereto, followed by stirring at room temperature for 40 minutes. Dimethylformamide (15 mL) was added to the reaction solution under ice-cooling, followed by degassing, and then potassium iodide (3.76 g, 22.6 mmol) and acetyl chloride (1.21 mL, 17.0 mmol) were added thereto in turn, subsequently stirring at the same temperature for one hour. The reaction solution was then poured into a solution of sodium hydrogen sulfite (8.5 g)

dissolved in brine (150 mL). The resulting solid was filtrated, and then washed with water. The obtained solid was dissolved in methylene chloride, washed with water, and then saturated brine. The organic layer was then dried over anhydrous magnesium sulfate. Magnesium sulfate was removed by filtration, and then the solvent was evaporated under reduced pressure to yield Compound 25c (3.56 g).

MS: 1171.44 (M+H).

Step (2): Compound 25c → Compound 25d

The crude Compound 25c (3.56 g) obtained as described above was dissolved in acetone (20 mL), and then aqueous 6 N hydrochloric acid solution (0.68 mL, 4.06 mmol) was added thereto, subsequently stirring at room temperature for 5 hours. Methylene chloride and methanol were added to the reaction solution to dilute, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. Magnesium sulfate was removed by filtration, and then the solvent was evaporated under reduced pressure to yield 25d (3.83 g).

MS: 929.56 (M+H).

Step (3): Compound 25d + Compound 25e → Compound 25f

Compound 25d (1.20 g, 1.1 mmol) and Compound 25e (554 mg, 1 mmol) were used, and Compound 25f (1.34 g) was obtained according to a procedure similar to that described above.

MS: 1464.89 (M+H)

Step (4): Compound 25f → Compound (II-25)

The whole amount of 25f obtained as described above was dissolved in methylene chloride (2 mL) and anisole (0.83 mL, 7.63 mmol), and then ice-cooled. Trifluoroacetic acid (8.5 mL, 110 mmol) was then added thereto, subsequently stirring under ice-cooling for one hour. Trifluoroacetic acid (2 mL) was further added thereto, followed by stirring at room temperature for 30 minutes. After the solvent was evaporated under reduced pressure, diisopropyl ether was added thereto, and then the resulting solid was filtrated. The obtained solid was then dissolved in acetonitrile and aqueous 1 N hydrochloric acid solution. HP-20SS resin was added thereto, and then concentrated *in vacuo*. The concentrated solution was then subjected to ODS column chromatography, eluting with water-acetonitrile. An aqueous 0.2 N sodium hydroxide solution was then added to fractions containing the desired compound to obtain a sodium salt. The solvent was concentrated *in vacuo*, and then lyophilized to yield Compound (II-25) (201.2 mg, 29%) as a powder.

MS: 792.21 (M+H)

000203

^{1}H-NMR (D_2O) □(delta): 6.97 (1H, s), 6.90-6.83 (2H, m), 5.85 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.34 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.58 (1H, d, J = 14.5 Hz), 4.34 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.89-3.83 (2H, m), 3.50-3.33 (9H, m), 2.15-2.13 (1H, m), 1.98-1.84 (6H, m), 0.99 (6H, t, J = 6.9 Hz).

Elementary analysis for $C_{33}H_{37}ClN_7O_{10}S_2Na \cdot 4.8(H_2O) \cdot 0.1(NaHCO_3)$

Calcd.: C, 43.73 ; H, 5.18 ; N, 10.78 ; S, 7.05 ; Cl, 3.90 ; Na, 2.78 (%)

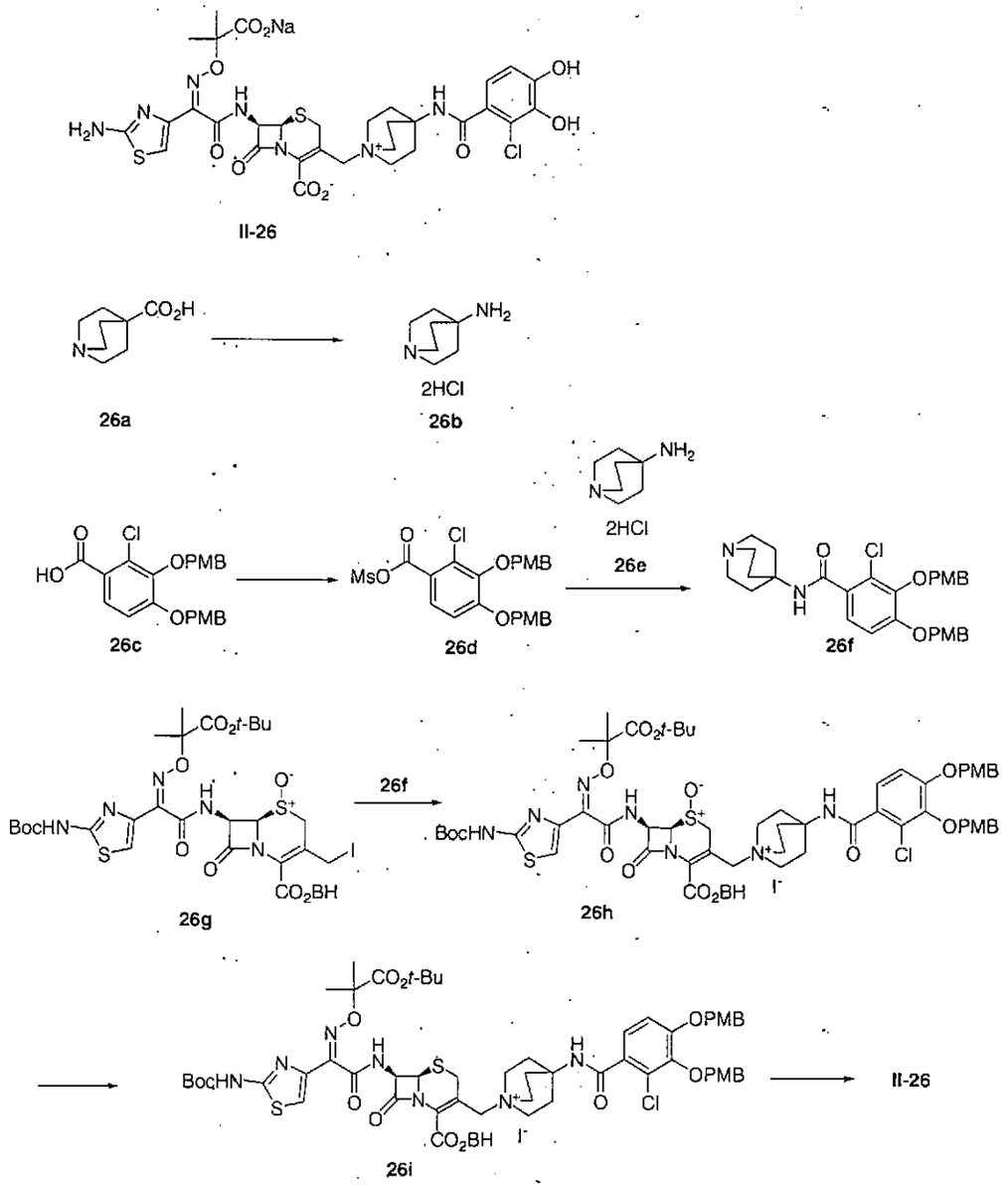
Found.: C, 43.87 ; H, 5.17 ; N, 10.72 ; S, 6.63 ; Cl, 3.94 ; Na, 2.88 (%)

[0186]

Example 68

Synthesis of Compound (II-26)

[Formula 142]



Step (1): Compound 26a → Compound 26b

To Compound 26a (1 g, 6.44 mmol), synthesized similarly by a method described in *Helv. Chim. Acta.* 1954, 37, 1672, was added thionyl chloride (7 mL), subsequently heating at reflux for two hours. After thionyl chloride was evaporated under reduced pressure, xylene was added thereto, and then concentrated *in vacuo* again. The concentrated solution was cooled to 0°C, and then an aqueous solution (25 mL) of sodium azide (1.67 g, 25.7 mmol) was added thereto with stirring, followed by stirring at the same

000205

temperature for 10 minutes. Potassium carbonate was then added to the reaction solution until effervescence ceased. After extraction with toluene, the organic layer was washed with anhydrous magnesium sulfate, and then magnesium sulfate was removed by filtration. The resulting solution was then heated at reflux for 45 minutes. After extraction with aqueous 6 N hydrochloric acid solution, the separated aqueous layer was further heated at reflux for 150 minutes. The reaction solution was cooled to room temperature, and then concentrated *in vacuo*. After isopropanol was added to the residue, the resulting solid was filtrated, washed with isopropanol, and then dried *in vacuo* to yield Compound 26b (655.9 mg, 51%).

^{1}H-NMR (D_2O) □(delta): 3.57 (6H, t, J = 7.6 Hz), 2.26 (6H, t, J = 7.6 Hz).

MS: 127.11 (M+H).

Step (2): Compound 26c → Compound 26d + Compound 26b → Compound 26e

Compound 26c (858 mg, 2 mmol) was dissolved in dimethylacetamide (9 mL), and then cooled to -15°C. Triethylamine (0.33 mL, 2.4 mmol) was added to the solution, and then methanesulfonyl chloride (0.20 mL, 2.6 mmol) was added thereto, followed by stirring for 30 minutes at temperature between -10°C and -5°C. The reaction solution was cooled to -15°C, and then triethylamine (0.92 mL, 7.2 mmol) and Compound 26b (478 mg, 2.4 mmol) were added thereto in turn, subsequently stirring for 90 minutes under ice-cooling. An aqueous 0.2 N sodium hydroxide solution was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, washed with saturated brine, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. Magnesium sulfate was removed by filtration, and then the solvent was concentrated *in vacuo*. The concentrated solution was subjected to silica gel column chromatography, eluting with chloroform/methanol. Fractions containing the desired compound were concentrated *in vacuo* to yield Compound 26e (459.5 mg, 43%).

MS: 537.19 (M+H).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 7.37-7.34 (4H, m), 6.91 (2H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 6.83 (2H, d, J = 8.5 Hz), 5.85 (1H, br s), 5.08 (2H, s), 4.94 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.01 (6H, t, J = 7.6 Hz), 1.98 (6H, t, J = 7.6 Hz).

Step (3): Compound 26f + Compound 26e → Compound 26g

Compound 26f (450 mg, 0.84 mmol) was dissolved in dimethylformamide (3 mL), and then degassed. Compound 26e (783 mg, 0.84 mmol) was then added thereto, followed by stirring at room temperature for 40 minutes. After the reaction solution was diluted with ethyl acetate, aqueous 10% sodium hydrogen sulfite solution was added, and then the

organic layer was separated. The organic layer was washed with water, and then washed with saturated brine. The organic layer was dried over magnesium sulfate, and then magnesium sulfate was filtrated. The solvent was evaporated under reduced pressure to yield Compound 26g (1.04 g).

MS: 1343.92 (M+H).

Step (4): Compound 26g → Compound 26h

The whole amount (1.04 g) of the crude Compound 26g obtained as described above was dissolved in dimethylformamide (6 mL), and then cooled to -40°C. Phosphorus tribromide (0.10 mL, 1.06 mmol) was added to the reaction solution, followed by stirring at the same temperature for 40 minutes. Ethyl acetate was added to the reaction solution to dilute, and then the organic layer was separated. The organic layer was washed with water, and then washed with saturated brine. After the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, magnesium sulfate was filtrated, and then the solvent was evaporated under reduced pressure to yield Compound 26h (931 mg).

MS: 1327.87 (M+H)

Step (4): Compound 26h → Compound (II-26)

The whole amount (931 mg) of the crude Compound 26h obtained as described above was used, and treated according to a procedure similar to that described above, and thus Compound (II-26) (292.7 mg, 59%) was obtained as a powder.

MS: 764.28 (M+H).

^{1}H-NMR (D_2O) □(delta): 6.99 (1.0H, s), 6.89 (2H, dd, J = 8.1, 14.5 Hz), 5.89 (1H, d, J = 5.0 Hz), 5.37 (1H, d, J = 5.0 Hz), 4.63 (1H, d, J = 13.1 Hz), 3.92 (2H, dd, J = 15.0, 10.4 Hz), 3.49-3.79 (6H, m), 3.43 (1H, d, J = 17.5 Hz), 2.34-2.56 (6H, m), 1.52 (6H, d, J = 4.6 Hz).

Elementary analysis for $C_{31}H_{33}ClN_7O_{10}S_2Na \cdot 6.6(H_2O) \cdot 0.2(NaHCO_3)$

Calcd.: C, 40.65 ; H, 5.07 ; N, 10.64 ; S, 6.96 ; Cl, 3.85 ; Na, 2.99 (%)

Found.: C, 40.54 ; H, 4.85 ; N, 10.81 ; S, 7.26 ; Cl, 3.79 ; Na, 3.05 (%)

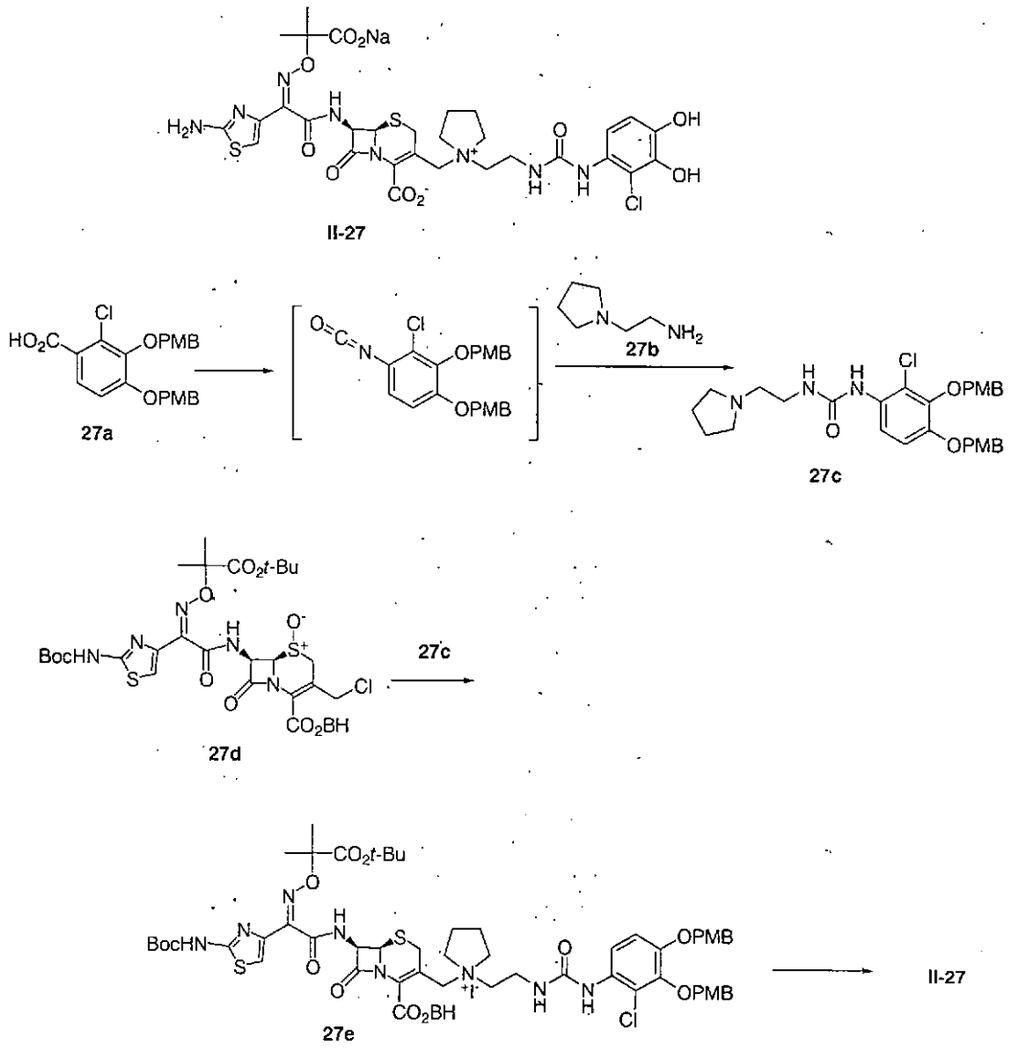
[0187]

Example 69

Synthesis of Compound (II-27)

000207

[Formula 143]



Step (1): Compound 27a + Compound 27b → Compound 27c

Compound 27a (2.14 g, 5 mmol) was suspended in toluene (25 mL), and then triethylamine (0.83 mL, 6 mmol) and diphenylphosphoryl azide (1.29 mL, 6 mmol) were added thereto in turn, followed by heating at reflux for one hour. Compound 27b (0.86 g, 7.5 mmol) was then added, subsequently heating at reflux for another two hours. The reaction solution was cooled to room temperature, and then the solvent was evaporated under reduced pressure. Water was added to the residue, followed by extraction with ethyl acetate and tetrahydrofuran, and then the organic layer was concentrated *in vacuo*. Isopropanol was added to the resulting residue, and then the resulting solid was filtrated to yield 27c (1.84 g, 68%).

C00208

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) □(delta): 8.65 (1H, br s), 7.91 (1H, br s), 7.67 (1H, dd, J = 14.9, 9.6 Hz), 7.39 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.29 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 18.4, 8.9 Hz), 6.95 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.86 (2H, d, J = 7.8 Hz), 5.06 (2H, s), 4.89 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.29-3.10 (2H, m), 2.48-2.42 (6H, m), 1.70-1.67 (4H, m).

MS: 540.36 (M+H).

Step (2): Compound 27d + Compound 27c → Compound 27e

Compound 27d (1011 mg, 1.2 mmol) was dissolved in dimethylacetamide (5 mL), and then degassed in a water bath. Potassium iodide (540 mg, 3.6 mmol) was then added thereto, followed by stirring at room temperature for 20 minutes. Compound 27c (648 mg, 1.2 mmol) was added to the reaction solution, subsequently stirring at room temperature for one hour. Ethyl acetate and water were added to the reaction solution, and insolubles were removed by filtration. The organic layer separated from the filtrate was washed with aqueous 10% sodium hydrogen sulfite solution, washed with water, washed with saturated brine, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. Magnesium sulfate was removed by filtration, and then the solvent was concentrated *in vacuo*. The concentrated residue was dissolved in dimethylformamide (12 mL), and then cooled to -40°C. Phosphorus tribromide (0.17 mL, 1.84 mmol) was added thereto, followed by stirring at the same temperature for 90 minutes. Ethyl acetate was added to the reaction solution to dilute, and then water was added thereto. The organic layer was separated, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. Magnesium sulfate was filtrated, and then the solvent was evaporated under reduced pressure to yield Compound 27e (1.05 g).

MS: 1330.11 (M+H)

Step (3): Compound 27e → Compound (II-27)

The whole amount (1.05 g) of the crude Compound 27e obtained as described above was used, and treated according to a procedure similar to that described above, and thus Compound (II-27) (90.7 mg, 16%) was obtained as a powder.

MS: 767.37 (M+H).

^{1}H-NMR (D_2O) □(delta): 6.99 (1H, s), 6.88 (2H, s), 5.87 (1H, d, J = 4.9 Hz), 5.35 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.78 (1H, d, J = 14.0Hz, 4.08 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.91 (1H, d, J = 16.9 Hz), 3.76-3.33 (9H, m), 2.25-2.15 (4H, m), 1.50 (6H, d, J = 4.1 Hz).

Elementary analysis for $C_{30}H_{34}ClN_8O_{10}S_2Na \cdot 5.7(H_2O)$

Calcd.: C, 40.40 ; H, 5.13 ; N, 12.56 ; S, 7.19 ; Cl, 3.98 ; Na, 2.58 (%)

Found.: C, 40.37 ; H, 5.00 ; N, 12.48 ; S, 7.48 ; Cl, 3.83 ; Na, 2.36 (%)

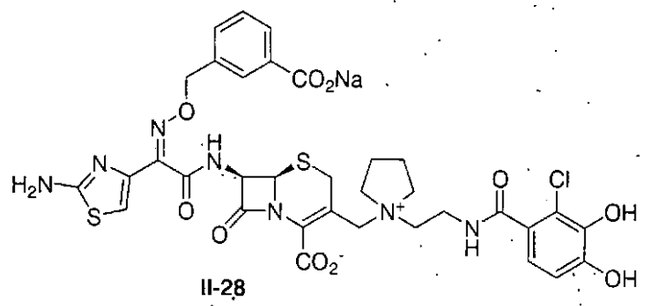
[0188]

000209

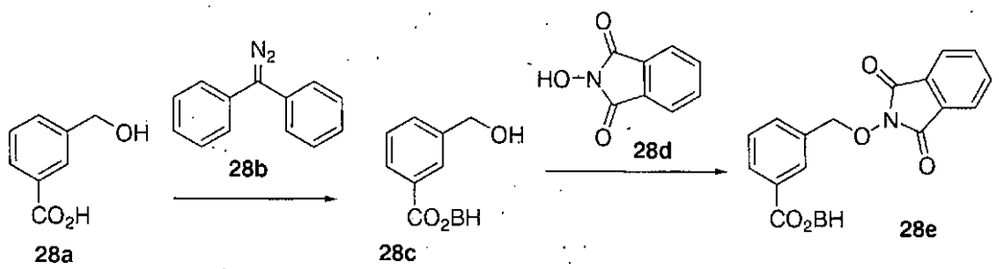
Example 70

Synthesis of Compound (II-28)

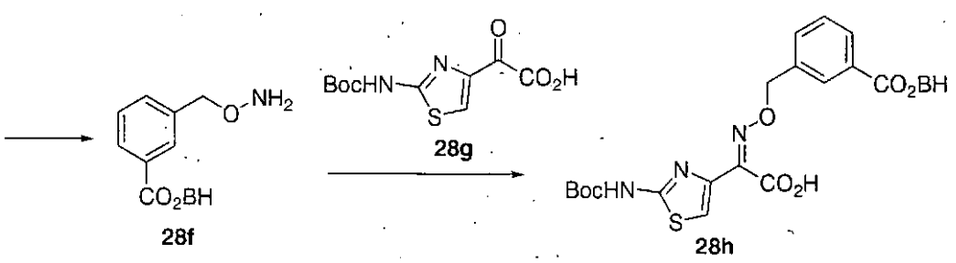
[Formula 144]



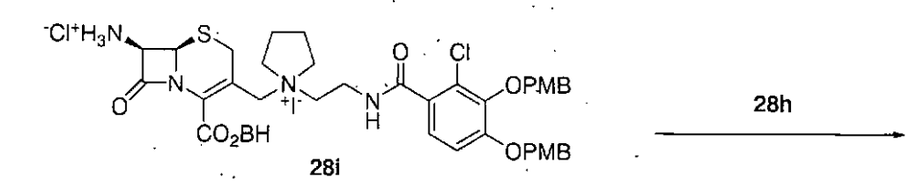
II-28



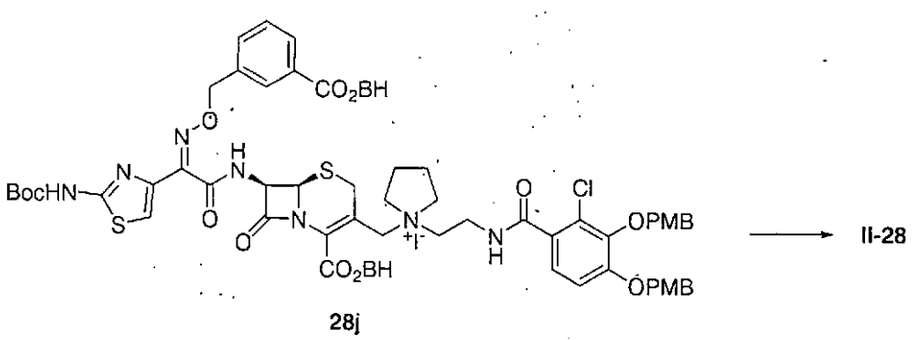
28a 28b 28c 28d 28e



28f 28g 28h



28i 28h



28j II-28

Step (1): Compound 28a + Compound 28b → Compound 28c

Compound 28a (4.29 g, 28.2 mmol), synthesized similarly by a method described in *J. Org. Chem.* 1993, 58, 6372, was disolved in tetrahydrofuran (40 mL), and then diphenyldiazomethane 28b (8.21 g, 42.3 mmol) was added, followed by heating at reflux for 20 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure, and then subjected to silica gel column chromatography, eluting with ethyl acetate-hexane. Fractions containing the desired compound were concentrated *in vacuo* to yield Compound 28c (7.95 g, 89%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 8.11 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.48-7.26 (9H, m), 7.12 (1H, s), 4.76 (2H, d, J = 5.7 Hz), 1.78 (1H, t, J = 5.7 Hz).

Step (2): Compound 28c + Compound 28d → Compound 28e

To Compound 28c (7.95 g, 25.0 mmol) was added tetrahydrofuran (140 mL), and then N-hydroxyphthalimide 28d (4.89 g, 30 mmol) and triphenylphosphine (7.86 g, 30 mmol) were added thereto in turn, subsequently cooling to 0°C. Diisopropyl azodicarboxylate (7.28 mL, 37.5 mmol) was then added to the reaction solution, followed by stirring at room temperature for two hours. The solvent was evaporated under reduced pressure. After methanol was added to the resulting residue under ice-cooling, the resulting solid was filtrated, and then dried *in vacuo* to yield Compound 28e (7.84 g, 68%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 8.24 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.85-7.78 (3H, m), 7.75-7.68 (2H, m), 7.51 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.43 (4H, dd, J = 7.9, 1.4 Hz), 7.38-7.26 (6H, m), 7.10 (1H, s), 5.27 (2H, s).

Step (3): Compound 28e → Compound 28f → Compound 28h

To Compound 28e (5.56 g, 12 mmol) was added methylene chloride (25 mL), and then methylhydrazine (0.64 mL, 12 mmol) was added thereto under ice-cooling, followed by stirring at the same temperature for one hour. The solvent was evaporated under reduced pressure, and then methanol (45 mL) was added. Under ice-cooling, Compound 28g (3.27 g, 12 mmol) was then added, subsequently stirring for three hours. The solvent was evaporated under reduced pressure, and then ethyl acetate, tetrahydrofuran, and saturated brine were added thereto. The organic layer was separated, and then the solvent was evaporated under reduced pressure to yield Compound 28h (7.49 g, 97%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 8.11 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.46-7.24 (12H, m), 7.12 (1H, s), 5.26 (2H, s).

Step (4): Compound 28i + Compound 28h → Compound 28j

Compound 28i (1.60 g, 1.5 mmol) and Compound 28h (793 mg, 1.35 mmol) were used, and Compound 28j (1.68 g) was obtained according to a procedure similar to that described above.

MS: 1472.84 (M+H).

Step (5): Compound 28j → Compound (II-28)

The whole amount of the crude Compound 28j obtained as described above was dissolved in methylene chloride (3 mL) and anisole (1.07 mL, 9.78 mmol), and then cooled to 0°C. Trifluoroacetic acid (12 mL, 110 mmol) was then added to the reaction solution, followed by stirring for 30 minutes under ice-cooling. Trifluoroacetic acid (4 mL) was further added to the reaction solution, subsequently stirring at room temperature for 90 minutes. After the solvent was evaporated under reduced pressure, diisopropyl ether was added, and then the resulting solid was filtrated. The solid was dissolved in acetonitrile and aqueous 1 N hydrochloric acid solution, and then HP-20SS resin was added. The solvent was concentrated *in vacuo*, subjected to ODS column chromatography, eluting with water-acetonitrile. An aqueous 0.2 N sodium hydroxide solution was used for fractions containing the desired compound to obtain a sodium salt. The fractions were concentrated *in vacuo*, and then lyophilized to yield Compound (II-28) (204.6 mg, 23%) as a powder.

MS: 800.24 (M+H)

^{1}H-NMR (D_2O) □(delta): 7.90 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 7.63 Hz), 7.55 (1H, d, J = 7.17 Hz), 7.41 (1H, t, J = 7.93 Hz), 6.97-6.92 (2H, m), 6.82 (1H, d, J = 8.08 Hz), 5.75 (1H, d, J = 4.88 Hz), 5.26 (2H, s), 5.21, 4.73 (1H, d, J = 4.88 Hz) (1H, d, J = 4.88 Hz), 4.10 (1H, d, J = 14.64 Hz), 3.93-3.47 (9H, m), 3.27 (1H, d, J = 16.62 Hz), 2.12-2.26 (4H, m).

Elementary analysis for $C_{34}H_{33}ClN_7O_{10}S_2Na \cdot 5.2(H_2O) \cdot 0.1(NaHCO_3)$

Calcd.: C, 44.31 ; H, 4.74 ; N, 10.61 ; S, 6.94 ; Cl, 3.84 ; Na, 2.74 (%)

Found.: C, 44.16 ; H, 4.62 ; N, 10.77 ; S, 7.12 ; Cl, 4.07 ; Na, 2.86 (%)

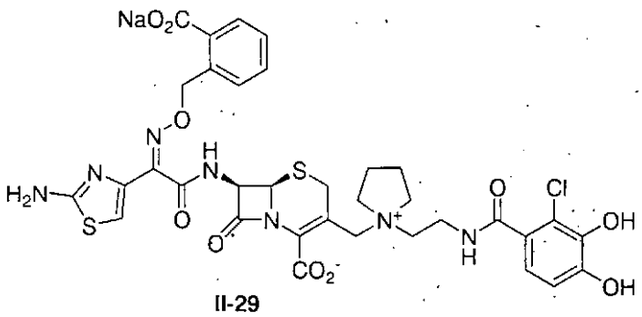
[0189]

Example 71

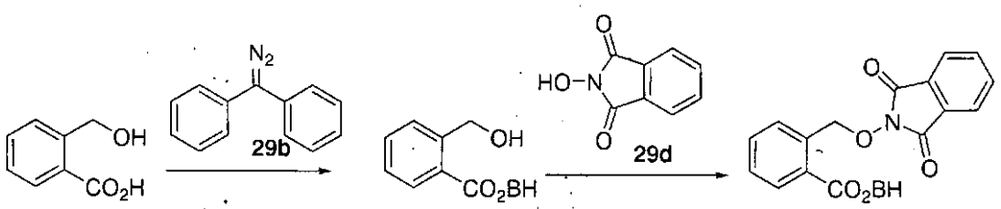
Synthesis of Compound (II-29)

000212

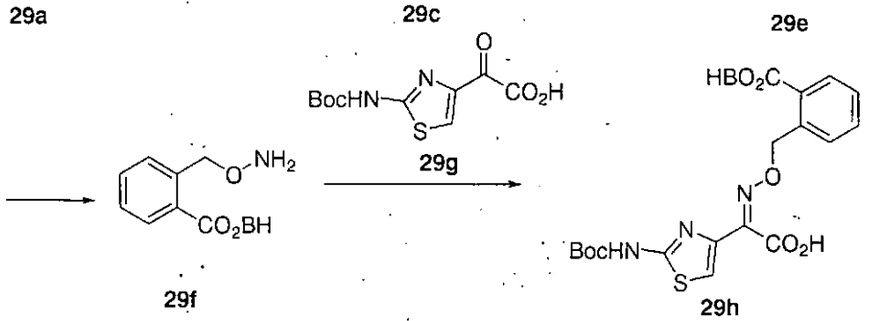
[Formula 145]



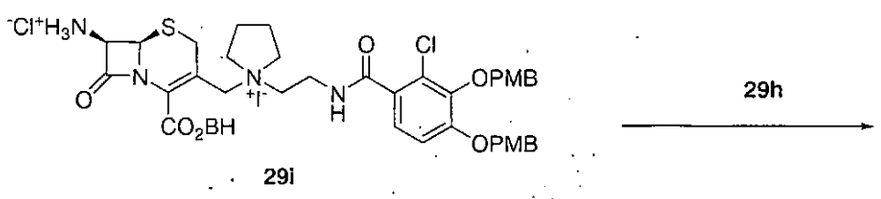
II-29



29a 29c 29e

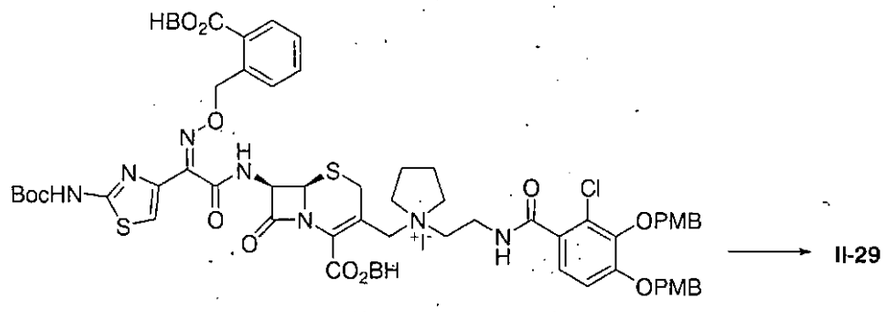


29f 29h



29i

29h



29j

II-29

Step (1): Compound 29a → Compound 29h

Compound 29a, synthesized similarly by a method described in *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 1856, was used, and Compound 29h was obtained according to a procedure similar to that described above.

Compound 29c (7.75 g, 107%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 8.18 (1H, dd, J = 8.5, 1.1 Hz), 7.55 (1H, td, J = 7.5, 1.2 Hz), 7.47-7.25 (12H, m), 7.11 (1H, s), 4.76 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.72 (1H, t, J = 7.4 Hz).

Compound 29e (10.2 g, 90%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 8.16 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.86-7.70 (5H, m), 7.59 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.46-7.24 (11H, m), 7.05 (1H, s), 5.66 (2H, s).

Compound 29h (4.03 g, 69%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 8.08 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.52-7.24 (13H, m), 7.06 (1H, s), 5.66 (2H, s).

MS: 588.20 (M+H).

Step (2): Compound 29i + Compound 29h → Compound 29j → Compound (II-29)

Compound 29i (793 mg, 1.35 mmol) and Compound 29h (793 mg, 1.35 mmol) were used, and Compound (II-29) was obtained according to a procedure similar to that described above.

Compound 29j (1.78 g)

MS: 1473.89 (M+H).

Compound (II-29) (157.3 mg, 17%)

MS: 800.23 (M+H)

^{1}H-NMR (D_2O) □(delta): 7.52-7.44 (2H, m), 7.40-7.30 (2H, m), 6.95 (1H, s), 6.90 (1H, d, J = 8.24 Hz), 6.82 (1H, d, J = 8.24 Hz), 5.80 (1H, d, J = 4.73 Hz), 5.44 (2H, s), 5.28 (1H, d, J = 5.03 Hz), 4.83 (1H, d, J = 14.18 Hz), 4.10 (1H, d, J = 14.18 Hz), 3.92-3.36 (10H, m), 2.21-2.18 (4H, m).

Elementary analysis for $C_{34}H_{33}ClN_7O_{10}S_2Na \cdot 4.6(H_2O) \cdot 0.2(NaHCO_3)$

Calcd.: C, 44.56 ; H, 4.64 ; N, 10.64 ; S, 6.96 ; Cl, 3.85 ; Na, 2.99 (%)

Found.: C, 44.51 ; H, 4.60 ; N, 10.71 ; S, 6.85 ; Cl, 3.74 ; Na, 2.98 (%)

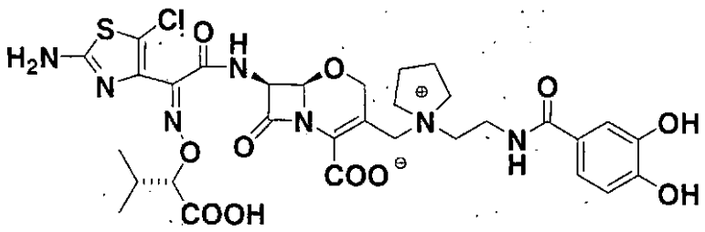
[0190]

Example 73

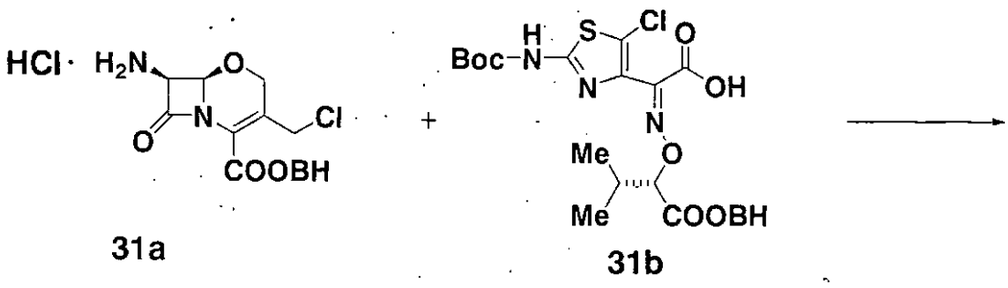
Synthesis of Compound (II-31)

000214

[Formula 146]

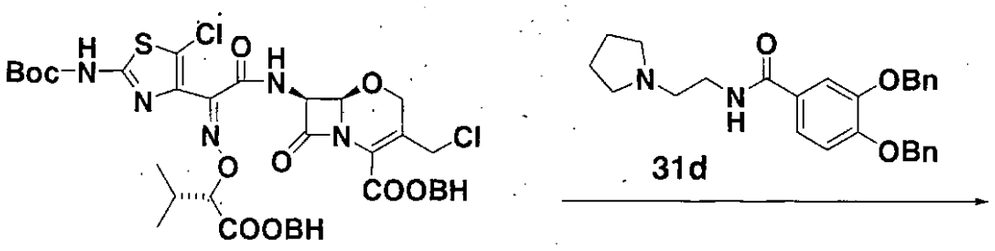


II-31



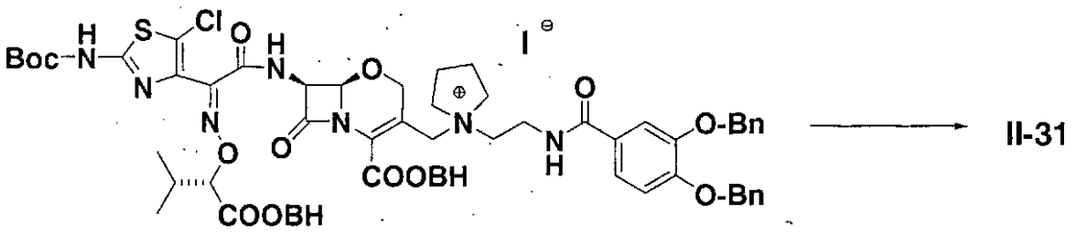
31a

31b



31c

31d



31e

II-31

Step (1): Compound 31a + Compound 31b → Compound 31c

Compound 31a (2.18 g, 5 mmol) and Compound 31b (2.94 g, 5 mmol) was suspended in methylene chloride (20 mL). Pyridine (0.48 mL) and hydrochloric acid salt (1.05 g) of N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide were then added thereto under ice-cooling,

followed by stirring for 30 minutes. The reaction solution was diluted with ethyl acetate and water, and then the organic layer was separated. The organic layer was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography to yield Compound 31c (3.82 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) □(delta): 0.93 (3H, d, J = 3.9 Hz), 0.95 (3H, d, J = 4.8 Hz), 1.47 (9H, s), 2.15-2.20 (1H, m), 4.40-4.66 (5H, m), 5.33 (1H, d, J = 3.0 Hz), 5.82 (1H, dd, J = 3.0, 7.0 Hz), 6.89 (1H, s), 6.94 (11H, s), 7.12-7.63 (21H, m), 9.39 (1H, d, J = 6 Hz).

Step (2): Compound 31c + Compound 31d → Compound 31e → Compound (II-31)

Compound 31c was dissolved in DMF (5-fold volume), and then potassium iodide (1.5 equivalents) and Compound 31d (equivalent mole) were added thereto, followed by stirring at room temperature for 2 hours. The solution was slowly added to stirred 5% brine (50-fold volume), and then the precipitated deposits were filtrated. The filtrated solid was washed with water, suspended in water, and then lyophilized to yield the crude product 31e (100%). The crude product 31e was dissolved in methylene chloride (20-fold volume) and nitromethane (10-fold volume). Anisole (10 equivalents) followed by 2M aluminum chloride/nitromethane solution (10 equivalents) were then added at room temperature, subsequently stirring for 1 hour. After reacting, the reaction solution was poured into cold 1N hydrochloric acid/acetonitrile/diisopropyl ether (3/1/5). The aqueous layer was separated, and then subjected to HP-20 column chromatography to purify it. After eluting with acetonitrile/water, eluates were concentrated *in vacuo*, and then lyophilized to yield Compound (II-31).

LC/MS (ES +): 750 $(M+H^+)$

IR (KBr) cm^{-1}: 3309, 1784, 1667, 1608, 1532 .

Elementary analysis for $C_{31}H_{36}ClN_7O_{11}S \cdot 3.6H_2O$

Calcd.: C, 45.68; H, 5.34; N, 12.03; Cl, 4.35; S, 3.93 (%)

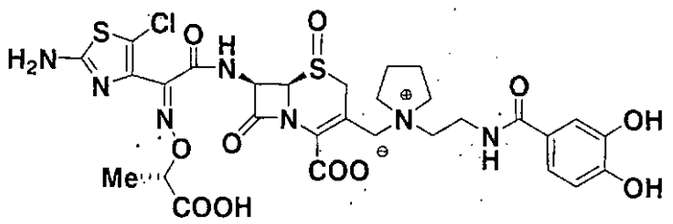
Found.: C, 45.56; H, 5.02; N, 12.25; Cl, 4.56; S, 4.06 (%)

[0191]

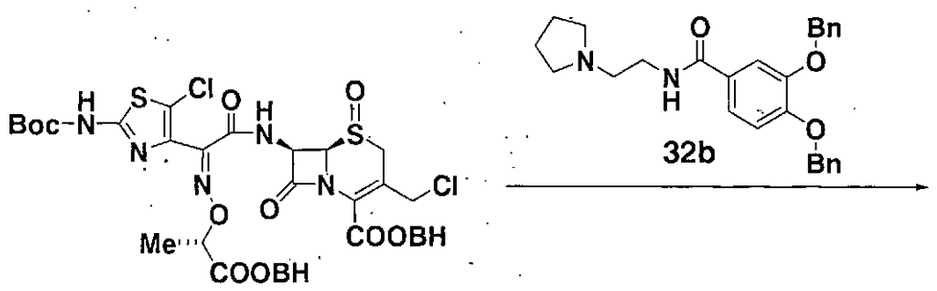
Example 74

Synthesis of Compound (II-32)

[Formula 147]

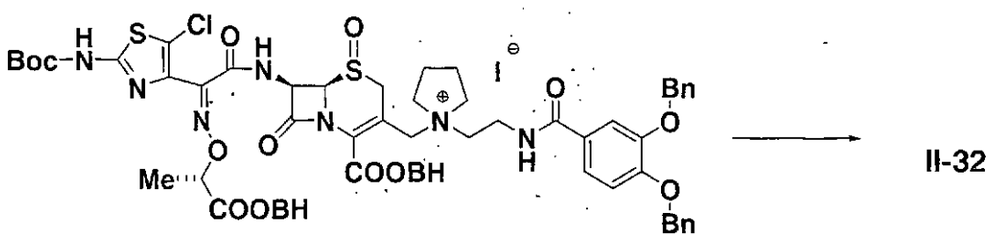


II-32



32a

32b



32c

II-32

Step (1): Compound 32a + Compound 32b → Compound 32c → Compound (II-32)

Compound 32a (a mixture of □(alpha), □(beta)-sulfoxide = 7:2) (0.68 g, 0.7 mmol) and Compound 32b were dissolved in dimethylformamide (6 mL), and then potassium iodide (0.21g , 2 equivalents) was added thereto, followed by stirring at room temperature for 1.5 hours. The solution was slowly added to stirred 5% brine (50-fold volume), and then the precipitated deposits were filtrated. The filtrated solid was washed with water, suspended in water, and then lyophilized to yield the crude product 32c (1.07g). The crude product 32c was dissolved in methylene chloride (20-fold volume) and nitromethane (10-fold volume). Anisole (10 equivalents) followed by 2M aluminum chloride/nitromethane solution (10 equivalents) were added at room temperature, subsequently stirring for 1 hour. After reacting, the reaction solution was poured into cold 1N hydrochloric acid/acetonitrile/diisopropyl ether (3/1/5). The aqueous layer was separated, and then

subjected to HP-20 column chromatography to purify it. After eluting with acetonitrile/water, eluates were concentrated *in vacuo*, and then lyophilized to yield Compound (a mixture of □(alpha), □(beta)-sulfoxide = 80:15) (II-32).

LC/MS (ES +): 755 ($M+H^+$)

IR (KBr) cm^{-1}: 3297, 1790, 1611, 1530,

Elementary analysis for $C_{29}H_{32}ClN_7O_{11}S_2 \cdot 3.4H_2O$

Calcd.: C, 42.71; H, 4.80; N, 12.02; Cl, 4.35; S, 7.86 (%)

Found.: C, 42.67; H, 4.68; N, 12.17; Cl, 4.30; S, 7.71 (%)

[0192]

Test Example 1

Compound (I) of the present invention was investigated for the antimicrobial activity thereof.

(Test methods)

(Microbe/Strain species Nos. 1-14):

Measurement of Minimum Inibitory Concentration (MIC, microg/ml) was conducted according to the standard method of the Japan Society for Chemotherapy, and the amount of bacteria for inoculation was 1000cfu/spot, and sensitive disc medium was used as the test medium; and conducted using agar plate incubation.

(Microbe/Strain species Nos. 15-17):

Measurement of Minimum Inibitory Concentration (MIC, microg/ml) was conducted according to the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) and the amount of bacteria for inoculation was 10000cfu/spot, and Mueller-Hinton agar medium was used as the test medium, and conducted using agar plate incubation.

Test results are shown in Tables 1-6. In the tables, a unit of the values of inhibitory activity is microg/ml (μg/ml).

[0193]

000218

[Table 1]

Bacteria Strain No.	Bacteria Species	Strain Name	Comparative Compound 1	Compound (I-1)	Compound (I-2)	Compound (I-3)
1	*Klebsiella pneumoniae*	ATCC 700603	16	0.5	0.25	0.125
2	*Pseudomonas aeruginosa*	SR24	4	0.063	0.063	0.031
3	*Pseudomonas aeruginosa*	SR27060	32	0.25	0.125	0.125
4	*Acinetobacter baumannii*	SR24396	64	0.125	0.25	0.125
5	*Stenotrophomonas maltophilia*	SR21970	16	0.5		

[0194]

[Table 2]

Bacteria Strain No.	Bacteria Species	Strain Name	Compound (I-8)	Compound (I-12)	Compound (I-15)	Compound (I-17)
1	*Klebsiella pneumoniae*	ATCC 700603	0.125	0.25	0.125	0.25
2	*Pseudomonas aeruginosa*	SR24	0.031	0.063	0.063	0.063
3	*Pseudomonas aeruginosa*	SR27060	0.125	0.125	0.125	0.125
4	*Acinetobacter baumannii*	SR24396	0.25	0.25	0.25	0.5
5	*Stenotrophomonas maltophilia*	SR21970		0.5	4	0.5

[0195]

[Table 3]

Bacteria Strain No.	Bacteria Species	Strain Name	Compound (I-18)	Compound (I-19)	Compound (I-22)	Compound (I-23)
1	*Klebsiella pneumoniae*	ATCC 700603	0.125	0.125	0.125	0.031
2	*Pseudomonas aeruginosa*	SR24	0.063	0.063	0.063	0.031
3	*Pseudomonas aeruginosa*	SR27060	0.25	0.125	0.125	0.125
4	*Acinetobacter baumannii*	SR24396	0.25	0.125	0.25	0.125
5	*Stenotrophomonas maltophilia*	SR21970	0.5	0.25	4	

[0196]

000219

[Table 4]

Bacteria Strain No.	Bacteria Species	Strain Name	Compound (I−25)	Compound (I−26)	Compound (II−1)	Compound (II−2)	Compound (II−3)
1	*Klebsiella pneumoniae*	ATCC 700603	0.5	0.5	0.5	0.5	0.125
2	*Pseudomonas aeruginosa*	SR24	0.125	0.125	0.125	0.125	0.125
3	*Pseudomonas aeruginosa*	SR27060	0.25	0.5	0.25	0.25	0.5
4	*Acinetobacter baumannii*	SR24396	0.5	1	0.125	0.125	0.25
5	*Stenotrophomonas maltophilia*	SR21970			2	0.5	1

[0197]

[Table 5]

Bacteria Strain No.	Bacteria Species	Strain Name	Compound (II−4)	Compound (II−10)	Compound (II−12)	Compound (II−13)	Compound (II−16)
1	*Klebsiella pneumoniae*	ATCC 700603	0.5	0.5	0.25	0.25	0.125
2	*Pseudomonas aeruginosa*	SR24	0.125	0.125	0.063	0.063	0.125
3	*Pseudomonas aeruginosa*	SR27060	0.25	0.25	0.25	0.5	0.25
4	*Acinetobacter baumannii*	SR24396	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5
5	*Stenotrophomonas maltophilia*	SR21970	1	1	1	1	1

[0198]

[Table 6]

Bacteria Strain No.	Bacteria Species	Strain Name	Compound (II−17)	Compound (II−22)	Compound (II−23)	Compound (II−24)	Compound (II−25)
1	*Klebsiella pneumoniae*	ATCC 700603	0.25	0.5	0.125	0.125	0.25
2	*Pseudomonas aeruginosa*	SR24	0.063	0.125	0.125	0.063	0.063
3	*Pseudomonas aeruginosa*	SR27060	0.25	0.25	0.25	0.5	0.25
4	*Acinetobacter baumannii*	SR24396	0.5	0.125	0.25	0.125	0.25
5	*Stenotrophomonas maltophilia*	SR21970	1	2	0.5	0.5	1

Bacterial strains described in the above tables and enzyme (beta-lactamase) produced thereby are explained in Table 7.

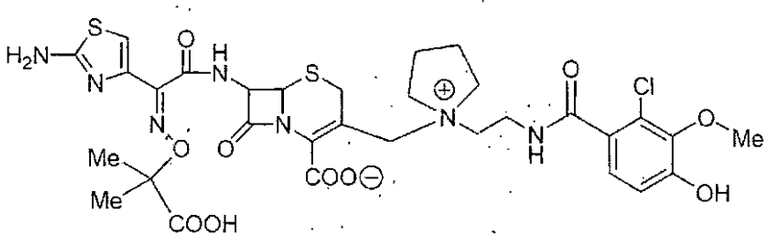
[0199]

[Table 7]

Bacteria Species	Strain Name	Enzyme Produced	Strain Type
K. pneumoniae	ATCC700603	SHV-18	ESBL producer strain
P. aeruginosa	SR24	None	Ceftazidime sensitive strain
P. aeruginosa	SR27060	IMP-1	MBL producer strain (carbapenem resistant strain)
A. baumannii	SR24396	None	
S. maltophilia	SR21970	L-1	MBL producer strain (carbapenem resistant strain)

[0200]

[Formula 148]



Comparative Compound 1

As shown in the above results, the compounds of the present invention were shown to have a wide antimicrobial spectrum, in particular, potent antimicrobial spectrum against Gram negative bacteria, and/or effectiveness against multi-drug resistant bacteria, and exhibited high stability against beta-lactamase producing Gram negative bacteria. In comparison to Comparative Compound 1 having no catechol group, it was shown that the compounds of the present invention have more potent antimicrobial activity.

[0201]

Formulation Example 1

Powder of a compound of the present invention is loaded to prepare an injection agent.

[Industiral Applicability]

[0202]

The compounds of the present invention have a wide antimicrobial spectrum, and are effective as an antimicrobial drug having high stability against beta-lactamase

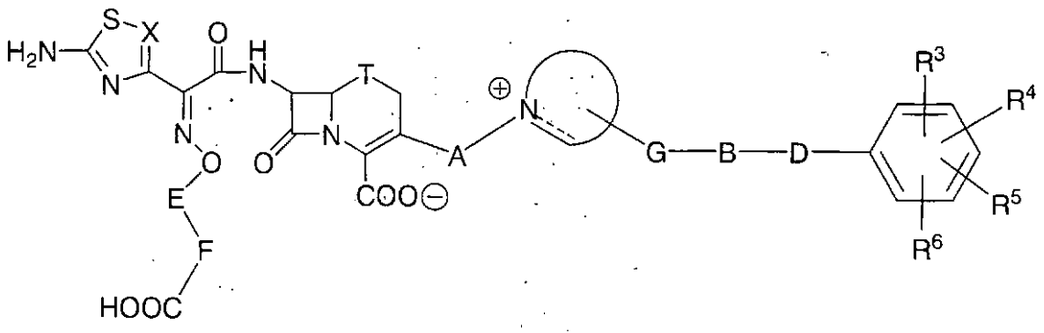
producing Gram negative bacteria. Moreover, the compounds have good bioavailability, and high water solubility, and thus particularly effective as an injection agent.

000222

CLAIMS

1. A compound of the formula:

[Formula 1]



(I)

wherein,

X is N, CH or C-Cl;

T is S, S=O, CH_2 or O;

A is lower alkylene, lower alkenylene or lower alkynylene;

G is a single bond, optionally substituted lower alkylene, optionally substituted lower alkenylene, or optionally substituted lower alkynylene;

B is a single bond or 5- or 6-membered heterocyclic group containing at least 1 to 3 N atom(s);

D is a single bond, -CO-, -O-CO-, -CO-O-, $-NR^7-$, $-NR^7-CO-$, $-CO-NR^7-$, $-NR^7-CO-NR^7-$, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-NR^7-$, $-NR^7-SO_2-$, $-CH_2-NR^7-CO-$ or $-SO_2-$;

E is optionally substituted lower alkylene;

F is a single bond or optionally substituted phenylene;

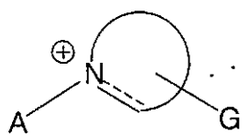
R^3, R^4, R^5 and R^6 each is independently hydrogen, halogen, nitrile, or $-OR^8$;

R^7 each is independently hydrogen or optionally substituted lower alkyl;

R^8 each is independently hydrogen, lower alkyl, halo(lower)alkyl, lower alkylcarbonyl or carbamoyl;

A group of the formula:

[Formula 2]



000223

is an optionally substituted, saturated or unsaturated, monocyclic or fused cyclic quaternary ammonium group containing at least one or more N atom(s);

the broken line showing a bond in the ring;

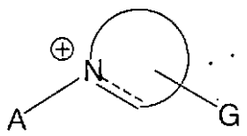
provided that

when G bonds to a cationic N atom, the broken line is absent;

when G does not bond to a cationic N atom, the broken line shows a single bond between the cationic N atom and a neighboring atom or shows lower alkylene between the cationic N atom and a ring-forming atom other than the neighboring atom; and

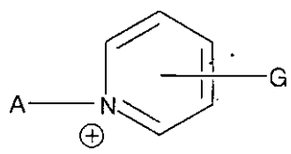
when G is a single bond, B is a single bond and D is-NH-CO- or -S-, a group of the formula:

[Formula 3]



is not a group of the formula:

[Formula 4]



wherein, a hydrogen atom(s) may be substituted;

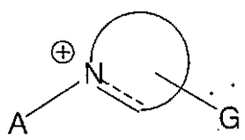
or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof.

2. The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to claim 1, wherein

said formula

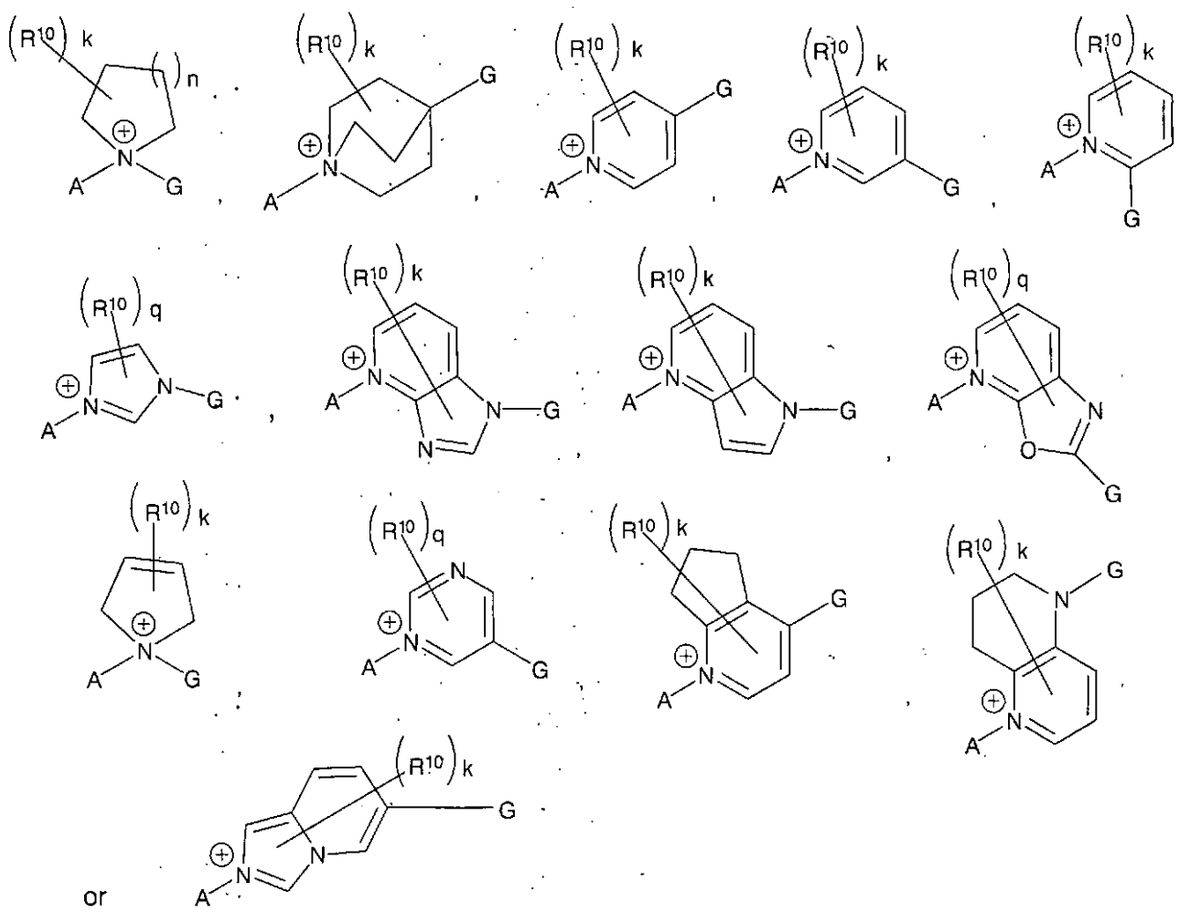
[Formula 5]

000224



is the following formula:

[Formula 6]

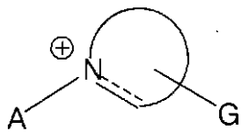


wherein n is an integer from 0 to 5, k is an integer from 0 to 5, q is an integer from 0 to 3, R^{10} is halogen, hydroxy, lower alkyl, halo(lower)alkyl, lower alkoxy, or halo(lower)alkoxy, provided that R^{10} may be identical or different at k or q occurrences, and A and G are as defined in claim 1.

3. The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to claim 1, wherein

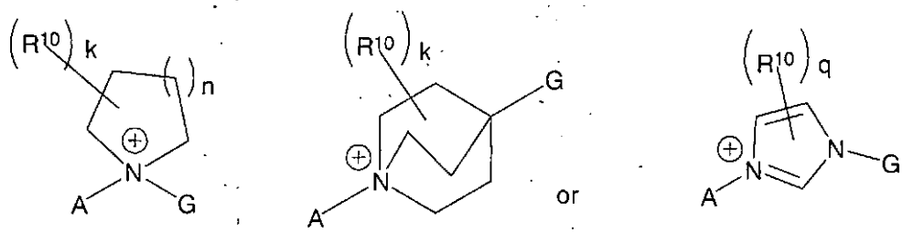
said formula

[Formula 7]



is the formula:

[Formula 8]



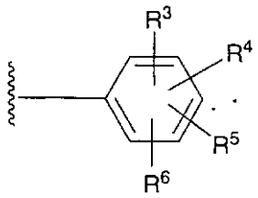
wherein n, k, g and R^{10} are as defined in claim 2, and A and G are as defined in claim 1.

4. The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of claims 1-3, wherein R^3 and R^4 are $-OR^8$, wherein R^8 is as defined in claim 1.

5. The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of claims 1-3, wherein

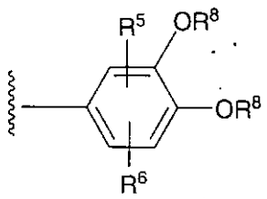
the formula

[Formula 9]



is the formula:

[Formula 10]

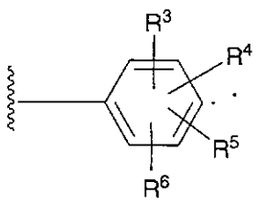


wherein R^3, R^4, R^5, R^6 and R^8 are as defined in claim 1.

6. The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of claims 1-3, wherein

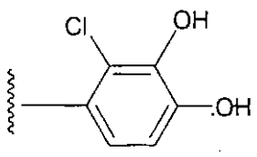
the formula:

[Formula 11]



is the formula

[Formula 12]



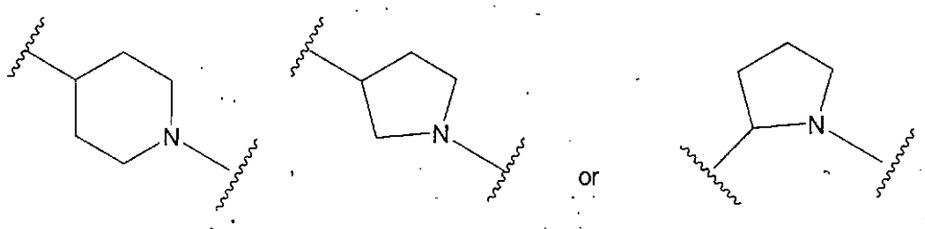
wherein R^3, R^4, R^5 and R^6 are as defined in claim 1.

7. The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of claims 1-6, wherein A is $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, -CH=CH-, $-CH=CH-CH_2-$ or $-CH_2-CH=CH-$.

8. The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of claims 1-7, wherein G is a single bond, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, -CH=CH-, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH(^iPr)-$ or $-CH_2-CH(Ph)-$, wherein iPr refers to isopropyl group, and Ph refers to a phenyl group.

9. The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of claims 1-8, wherein B is a single bond or the formula:

[Formula 13]

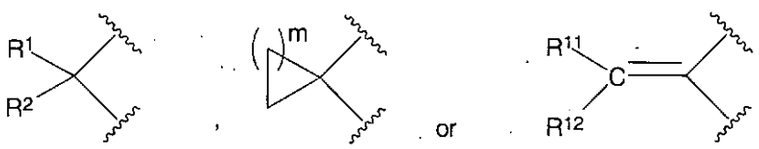


10. The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of claims 1-9, wherein D is a single bond, -CO-, -O-CO-, -CO-O-, -NR^7-, -NR^7-CO-NR^7-, -NR^7-CO- or -CO-NR^7-, wherein R^7 is as defined in claim 1.

11. The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of claims 1-9, wherein D is a single bond, -CO-, -NR^7-CO-NR^7-, -NR^7-CO- or -CO-NR^7-, wherein R^7 is as defined in Claim 1.

12. The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of claims 1-11, wherein E is the formula:

[Formula 14]



wherein R^1 and R^2 are each independently hydrogen, halogen, an optionally substituted lower alkyl, a lower alkylthio, or an optionally substituted phenyl, R^{11} and R^{12} are each independently hydrogen, an optionally substituted lower alkyl, an optionally substituted carboxyl, or a carbamoyl, and m refers to an integer of 1 to 5.

13. The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of claims 1-12, wherein R^7 and R^8 are each independently hydrogen or a lower alkyl.

14. The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of claims 1-13, wherein X is N.

15. The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of claims 1-13, wherein X is CH or C-Cl.

16. The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of claims 1-15, wherein T is S.

17. The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to claim 1, wherein

X is N, CH or C-Cl;

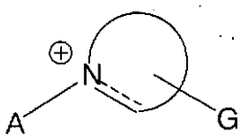
T is S;

A is a lower alkylene;

G is a single bond or a lower alkylene;

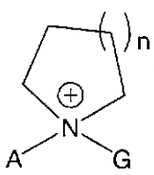
the formula:

[Formula 15]

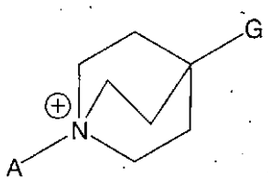


is the formula:

[Formula 16]



or



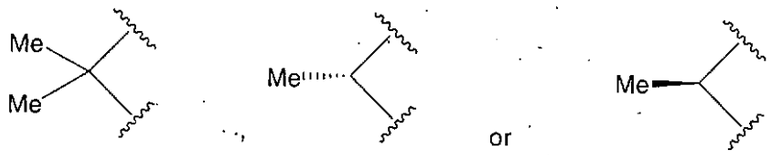
B is a single bond;

n is an integer of 0-3;

D is -NH-CO- or -CO-NH-;

E is the formula:

[Formula 17]



or

wherein Me refers to a methyl group;

F is a single bond;

R^3 and R^4 are -OH, and R^5 is hydrogen or Cl, and R^6 is hydrogen.

18. A pharmaceutical composition comprising the compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of claims 1-17.

19. The pharmaceutical composition according to claim 18, which has an antimicrobial activity.

20. A method for treating an infectious disease, characterized in the step of administering the compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of claims 1-17.

21. The compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of claims 1-17, which is for treating an infectious disease.

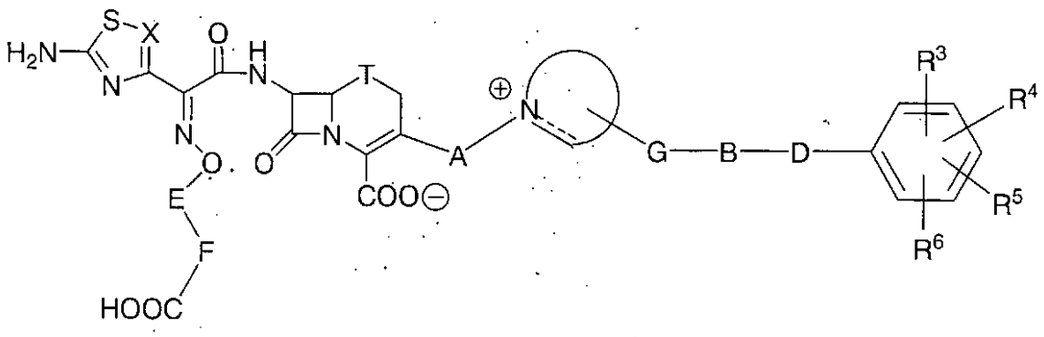
22. Use of the compound, or an ester, a protected compound at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof according to any one of claims 1-17, for manufacturing an infectious disease therapeutic agent.

ABSTRACT

The present invention provides Cephem compounds which have a wide antimicrobial spectrum and have potent antimicrobial activity against beta-lactamase producing Gram negative bacteria as follows:

A compound of the formula:

[Formula 1]



(I)

wherein,

X is N, CH or C-Cl;

T is S or the like;

A and G are lower alkylene or the like;

B is a single bond or the like;

D is a single bond, $-NR^7-$, -CO-, $-CO-NR^7-$, $-NR^7-CO-$, $-NR^7-CO-NR^7-$, or the like;

E is optionally substituted lower alkylene;

F is a single bond or optionally substituted phenylene;

R^3, R^4, R^5 and R^6 each is independently hydrogen, halogene, nitrile, or the like;

or an ester, a compound protected at the amino on the ring in the 7-side chain, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof.

CEFAROSPORINAS QUE TIENEN UN GRUPO CATECOL

CAMPO TÉCNICO

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

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

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

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

Recientemente, el problema clínica ha ocurrido debido a la existencia de bacterias Gram negativo que se tornan altamente resistente a fármacos beta-lactama incluyendo Cefems y Carbapenemos mediante la producción de tipos serina-beta-lactamasa clase A o D y tipo metalo-beta-lactamasa clase B que tienen extendido su

espectro de sustrato. Particularmente, metalo-beta-lactamasa se conoce por ser una de las causas de obtención de multi-resistencia en bacterias Gram negativo. Compuestos Cefem que exhiben actividad intermedia contra metalo-beta-lactamasa que produce bacterias Gram negativo se conocen (por ejemplo, literatura de patente 1 y literatura no de patente 1). Sin embargo, hay una demanda para el desarrollo de compuestos Cefem que exhiben actividad antimicrobiana más potente, en particular efectividad contra una variedad de beta-lactamasa que produce bacterias Gram negativo.

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

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

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

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

Sin embargo, estas referencias no describen los compuestos de la presente invención. Además, estas referencias, que describen compuestos Cefem que tienen un grupo catecol intramolecularmente, no tienen descripción específica con respecto a

metalo-beta-lactamasa del tipo clase B, o actividad antibacteriana contra un amplio espectro de bacterias Gram negativo incluyendo tipo clase B.

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

Referencias de la técnica anterior

Literatura de patente

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

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

[Literatura de patente 3] publicación japonesa abierta al público No. H2-15090

[Literatura de patente 4] publicación japonesa abierta al público No. H3-28187

[Literatura de patente 5] publicación japonesa abierta al público No. H2-117678

[Literatura de patente 6] publicación japonesa abierta al público en fase nacional PCT No. H6-510523

[Literatura de patente 7] publicación japonesa abierta al público No. H5-213971

[Literatura de patente 8] publicación japonesa abierta al público No. H2-28185

[Literatura de patente 9] publicación japonesa abierta al público No. H6-345776

[Literatura de patente 10] publicación internacional No. 2007/096740 panfleto

[Literatura de patente 11] publicación internacional No. 2003/078440 panfleto

Literatura de no patente

[Literatura de no patente 1] The Journal of Antibiotics, Vol 61, pp.36-39(2008)

[Literatura de no patente 2] The Journal of Antibiotics, Vol. 43, pp.1617-1620(1990)

[Literatura de no patente 3] The Journal of Antibiotics, Vol.42, pp.795-806(1989)

[Literatura de no patente 4] The Journal of Antibiotics, Vol.46, pp.833-839(1993)

[Literatura de no patente 5] The Journal of Antibiotics, Vol.46, pp.840-849(1993)

[Literatura de no patente 6] The Journal of Antibiotics, Vol.46, pp.850-857(1993)

[Literatura de no patente 7] The Journal of Antibiotics, Vol.46, pp.1458-1470(1993)

[Literatura de no patente 8] The Journal of Antibiotics, Vol.48, pp.1371-1374(1995)

[Literatura de no patente 9] The Journal of Medicinal Chemistry, Vol.35, pp.2631-2642(1992)

[Literatura de no patente 10] The Journal of Medicinal Chemistry, Vol.35, pp.2643-2651(1992)

[Literatura de no patente 11] Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,

Vol.5, pp.963-966(1995)

[Literatura de no patente 12] The Journal of Antibiotics, Vol.48, pp.417-424(1995)

[Literatura de no patente 13] The Journal of Antibiotics, Vol.41, pp.377-391(1988)

[Literatura de no patente 14] The Journal of Antibiotics, Vol.49, pp.496-498(1996)

[Literatura de no patente 15] The Journal of Antibiotics, Vol.46, pp.1279-1288(1993)

[Literatura de no patente 16] Applied Microbiology and Biotechnology, Vol.40, pp.892-897(1994)

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Problemas a ser resueltos por la invención

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

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

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

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

Medios para resolver los problemas

La presente invención provee compuestos Cefem que resuelven los problemas antes mencionados que tienen al menos los siguientes aspectos estructurales:

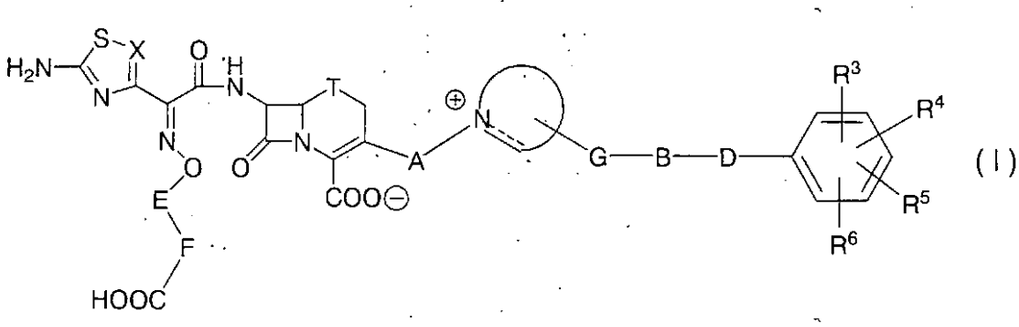
1) Los compuestos de la presente invención tienen un grupo amonio cuaternario cíclico en la cadena lateral posición 3, y un sustituyente tipo catecol en su extremo, preferiblemente, tienen un átomo cloruro en el anillo benceno del grupo catecol;

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

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

Específicamente, la presente invención provee las siguientes invenciones:

1) Un compuesto de la fórmula:



(I)

Fórmula 1

en donde,

X es N, CH o C-Cl;

T es S, S=O, CH_2 o O;

A es alquileno inferior, alquenileno inferior o alquinileno inferior;

G es un enlace sencillo, alquileno inferior sustituido opcionalmente, alquenileno inferior sustituido opcionalmente, o alquinileno inferior sustituido opcionalmente;

B es un enlace sencillo o grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que

contiene al menos 1 a 3 átomos de N;

D es un enlace sencillo, -CO-, -O-CO-, -CO-O-, -NR^7-, -NR^7-CO-, -CO-NR^7-, -NR^7-CO-NR^7-, -O-, -S-, -SO-, -SO_2-NR^7-, -NR^7-SO_2-, -CH_2-NR^7-CO- o -SO_2-;

E es alquileno inferior opcionalmente sustituido;

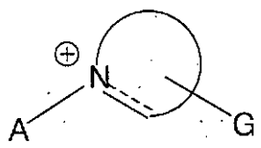
F es un enlace sencillo o fenileno opcionalmente sustituido;

R^3, R^4, R^5 y R^6 cada uno es independientemente hidrógeno, halógeno, nitrilo, o $-OR^8$;

R^7 cada uno es hidrógeno independientemente o alquilo inferior opcionalmente sustituido;

R^8 cada uno es hidrógeno independientemente, alquilo inferior, haloalquilo inferior, alquilcarbonilo inferior o carbamoilo;

Un grupo de la fórmula:



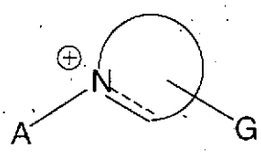
Fórmula 2

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

la línea de puntos muestra un enlace en el anillo;

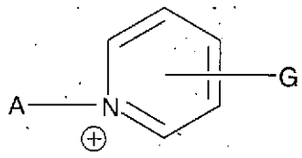
siempre que cuando G se una a un átomo N catiónico, la línea de puntos está ausente, y cuando G no se une a un átomo N catiónico, la línea de puntos muestra un enlace sencillo entre el átomo N catiónico y un átomo cercano o muestra alquileno inferior entre el átomo N catiónico y un átomo formador de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

000238



Fórmula 3

no es un grupo de la fórmula:

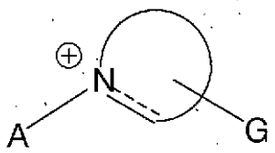


Fórmula 4

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

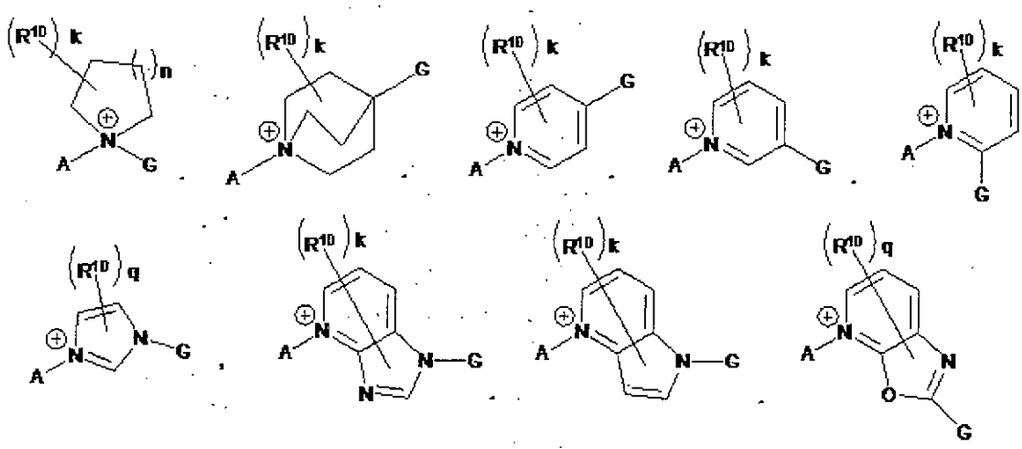
un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

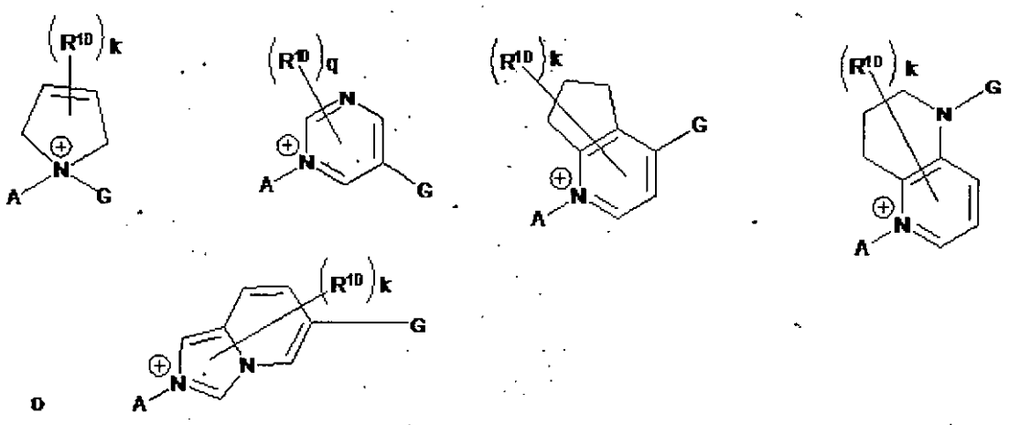
2) El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo al punto 1), en donde dicha fórmula



Fórmula 5

es la siguiente fórmula:

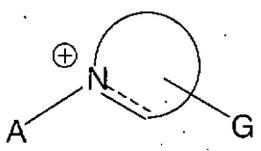




Fórmula 6

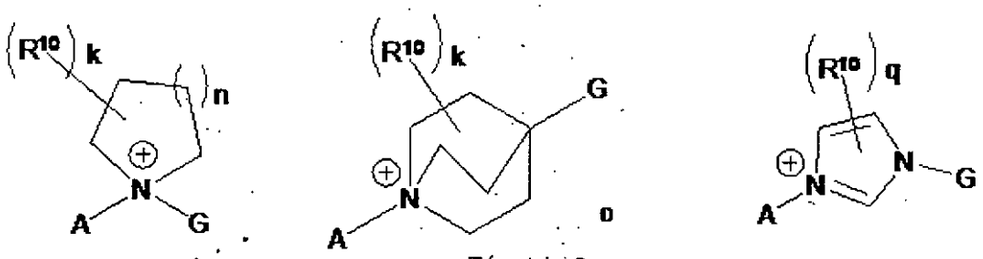
en donde n es un número entero de 0 a 5, k es un número entero de 0 a 5, q es un número entero de 0 a 3, R^{10} es halógeno, hidroxi, alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, o haloalcoxi inferior siempre y cuando R^{10} sea idéntico o diferente en ocurrencias k o p, y A y G son como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

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



Fórmula 7

Es la fórmula:

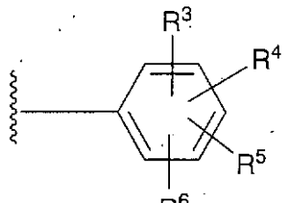


Fórmula 8

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

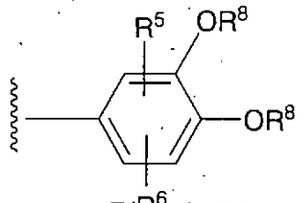
4) El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de los puntos 1)-3), en donde R^3 y R^4 son $-OR^8$, en donde R^8 es como se define en el punto 1).

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



Fórmula 9

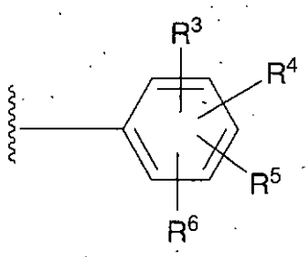
es la fórmula:



Fórmula 10

en donde R^3, R^4, R^5, R^6 y R^8 son como se definen en el punto 1).

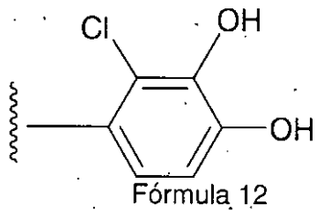
6) El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de los puntos 1)-3), en donde la fórmula:



000241

Fórmula 11

es la fórmula



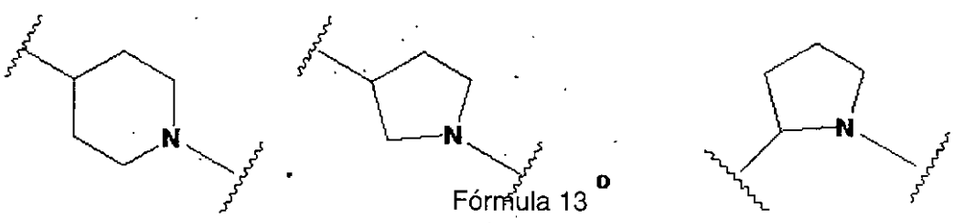
Fórmula 12

en donde R^3, R^4, R^5, y R^6 son como se definen en el punto 1).

7) El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de los puntos 1)-6), en donde A es $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$ o $-CH_2-CH=CH-$.

8) El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de los puntos 1)-7), en donde G es un enlace sencillo, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH(^iPr)-$ o $-CH_2-CH(Ph)-$, en donde ^iPr se refiere a un grupo isopropilo, y Ph se refiere a un grupo fenilo.

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

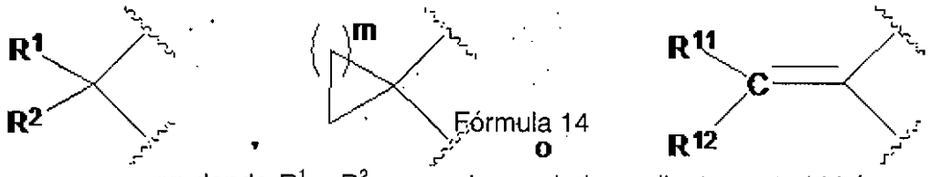


Fórmula 13 o

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

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

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



Fórmula 14

o

en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, un alquilo inferior sustituido opcionalmente, un alquiltio inferior opcionalmente sustituido, o un fenilo opcionalmente sustituido, R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno, un alquilo inferior opcionalmente sustituido, un carboxilo opcionalmente sustituido, o un carbamoilo, y m se refiere a un número entero de 1 a 5.

13) El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de los puntos 1)-12), en donde R^7 y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno o un alquilo inferior.

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

de acuerdo a cualquiera de los puntos 1)-13), en donde X es N.

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

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

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

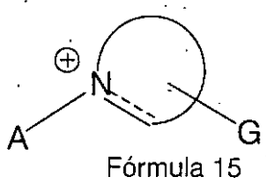
X es N, CH o C-Cl;

T es S;

A es un alquileno inferior;

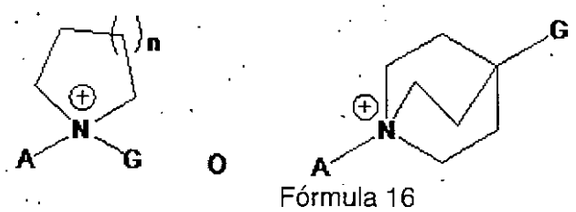
G es un enlace sencillo o un alquileno inferior;

la fórmula:



Fórmula 15

es la fórmula:



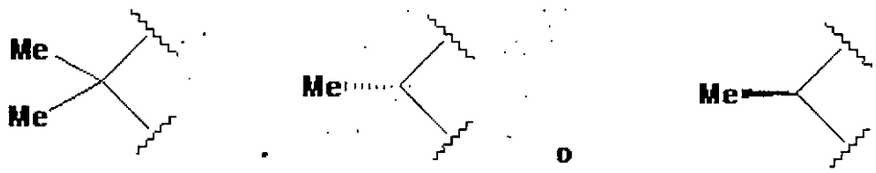
Fórmula 16

B es un enlace sencillo;

n es un número entero de 0-3;

D es –NH-CO- o –CO-NH-;

E es la fórmula:



Fórmula 17

en donde Me se refiere a un grupo metilo;

F es un enlace sencillo;

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

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

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

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

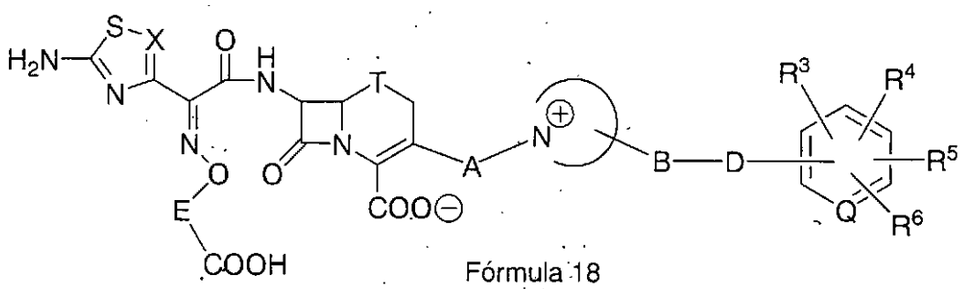
21) el compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de los puntos 1)-17), que es para el tratamiento de una enfermedad infeccioso.

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

La presente invención provee las siguientes invenciones como modalidades alternativas:

CO0245

1') Un compuesto de la fórmula:



Fórmula 18 (I')

en donde

X es N, CH o C-Cl;

T es S, S=O, CH_2 u O;

A es alquileno inferior, alquenileno inferior o alquinileno inferior;

B es alquileno inferior, alquenileno inferior, alquinileno inferior o un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos 1 a 3 átomos de N;

D es un enlace sencillo, un alquileno inferior, -CO-, -O-CO-, -CO-O-, -NR^7-, -NR^7-CO-, -CO-NR^7-, -NR^7-CO-NR^7-, -O-, -S-, -SO-, -SO_2-NR^7-, -NR^7-SO_2-, -CH_2-NR^7-CO- o -SO_2-;

E es alquileno inferior opcionalmente sustituido;

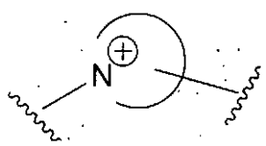
Q es N o CR^9,

R^3, R^4, R^5, R^6 y R^9 cada uno es independientemente hidrógeno, halógeno, nitrilo, o –OR^8;

R^7 cada uno es hidrógeno independientemente o alquilo inferior opcionalmente sustituido;

R^8 cada uno es hidrógeno independientemente, alquilo inferior, haloalquilo inferior, alquilcarbonilo inferior o carbamoilo; y

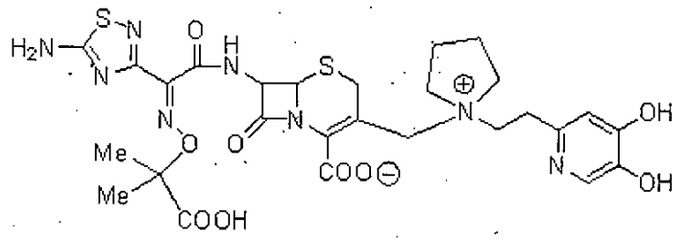
un grupo de la fórmula



Fórmula 19

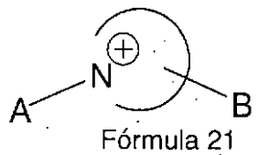
es un grupo amonio cuaternario, cíclico, monocíclico o fusionado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido que contiene al menos uno o más átomos N;

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



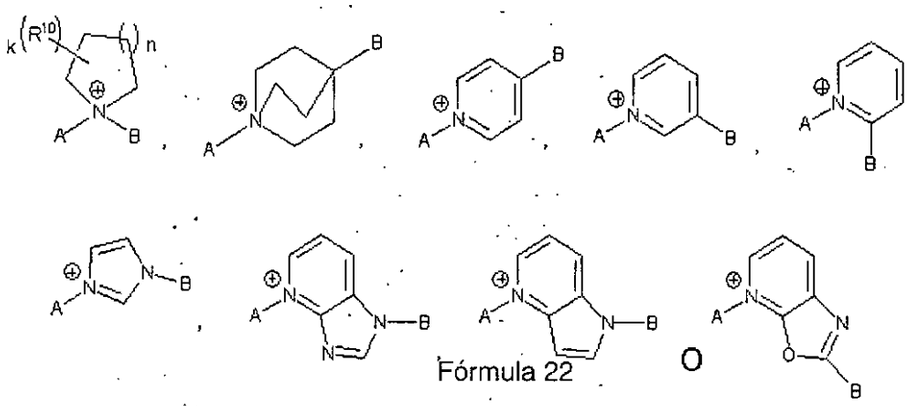
Fórmula 20

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



Fórmula 21

es la siguiente fórmula:



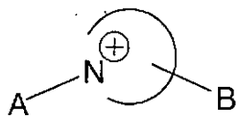
Fórmula 22

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

000247

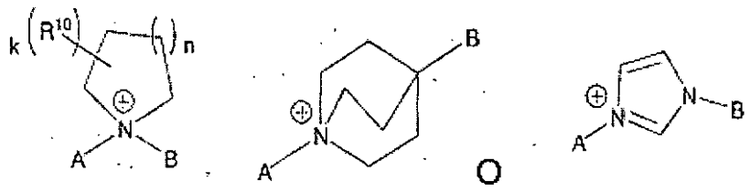
1').

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



Fórmula 23

es la fórmula:

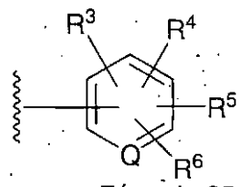


Fórmula 24

en donde n, R^{10} y k son como se define en el punto 2'), y A y B son como se define en el punto 1').

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

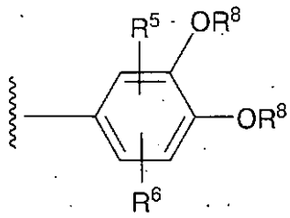
5') El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la fórmula:



Fórmula 25

es la fórmula:

000248

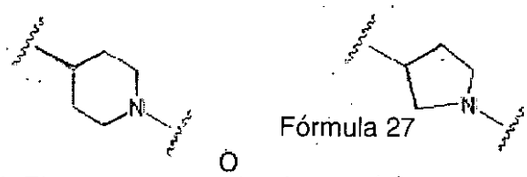


Fórmula 26

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

6') El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de los puntos 1')-5'), en donde A es $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$ o $-CH_2-CH=CH-$.

7') El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de los puntos 1')-6'), en donde B es $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-$ o la fórmula:



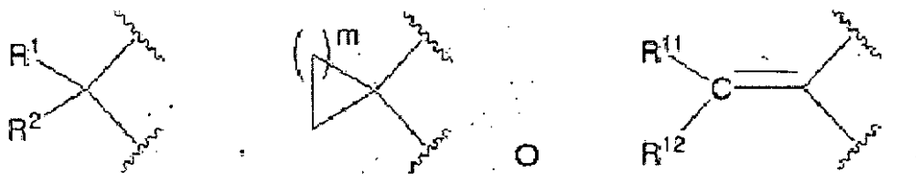
Fórmula 27

8') El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de los puntos 1')-6'), en donde D es un enlace sencillo, CO-, -O-CO-, -CO-O-, $-NR^7-$, $-NR^7-CO-NR^7-$, NR^7-CO- o $-CO-NR^7$, en donde R^7 es como se define en el punto 1').

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

000249

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



Fórmula 28

en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, un alquilo inferior sustituido opcionalmente, un alquiltio inferior opcionalmente sustituido, o un fenilo opcionalmente sustituido, R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno, un alquilo inferior opcionalmente sustituido, un carboxilo opcionalmente sustituido, o un carbamoilo, y m se refiere a un número entero de 1 a 5.

11') El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de los puntos 1')-10'), en donde R^7 y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno o un alquilo inferior.

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

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

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

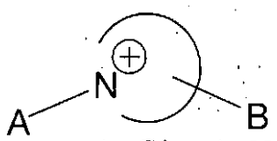
15') El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo

de acuerdo al punto 1'), en donde

X es N, CH o C-Cl;

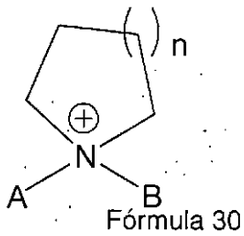
T es S;

la fórmula:



Fórmula 29

es la fórmula:



Fórmula 30

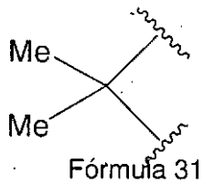
A es alquileno inferior;

B es alquileno inferior;

n es un número entero de 0-3;

D s –NH-CO- o –CO-NH;

E es la fórmula:



Fórmula 31

en donde Me me refiere a un grupo metilo;

Q es CH;

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

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

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

Efectos de la invención

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

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

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

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

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

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

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

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

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

isohexilo, n-heptilo, isoheptilo, n-octilo y los similares.

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

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

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

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

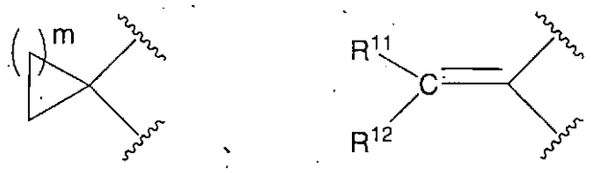
"Alquileno inferior" incluye alquileno linear que tiene 1-8 carbonos, preferiblemente 1-6 carbonos, y más preferiblemente 1-3 carbonos, e incluye, por ejemplo, metileno, etileno, n-propileno, n-butileno, n-pentileno, n-hexileno y lo similar.

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

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

Sustituyentes de "un alquileno inferior sustituido opcionalmente", "un alquenileno inferior opcionalmente sustituido", y "un alquinileno inferior opcionalmente sustituido" incluyen al menos un grupo seleccionados de grupo alfa del sustituyente.

"Un alquileno inferior sustituido opcionalmente" es un grupo en donde el radical $-CH_2-$ de "alquileno inferior" incluye los casos como los descritos en la fórmula:



Fórmula 32

R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno, un alquilo inferior opcionalmente sustituido, un carboxilo opcionalmente sustituido, o un carbamoilo, y m se refiere a un número entero de 1 a 5, los casos donde los sustituyentes se toman juntos para formar un anillo, y casos donde los sustituyentes se toman juntos para formar un enlace con un átomo de carbono adyacente.

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

"Grupo carbocíclico" incluye cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y grupos carbocíclico fusionado no aromático y lo similar.

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

"Cicloalquenilo" incluye aquellos en donde al menos un enlace doble se incluye en el anillo del cicloalquilo en cualquier posición, y específicamente incluyen, por ejemplo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptinilo, ciclooctinilo, y ciclohexadienilo y lo similar.

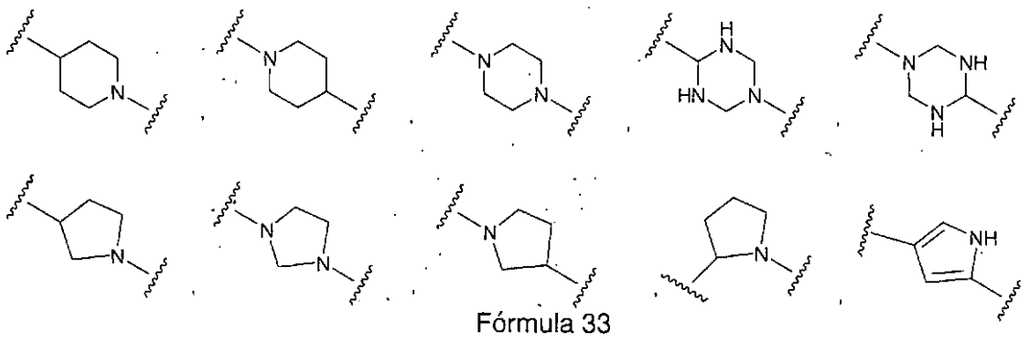
"Arilo" incluye fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo y lo similar, y en particular, fenilo es preferible.

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

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

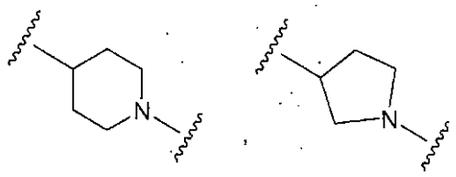
piperadinilo, morfolinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, dihidropiridilo, dihirobenzimidazolilo, tetrahidropiridilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroisotiazolilo, dihidrooxazinilo, hexahidroazepinilo, tetrahdidrodiazepinilo, y lo similar.

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



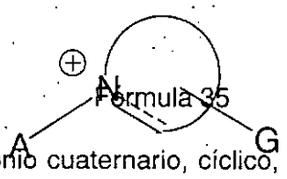
Fórmula 33

Preferiblemente, incluye cualquier grupo como sigue:



Fórmula 34

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



Fórmula 35

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

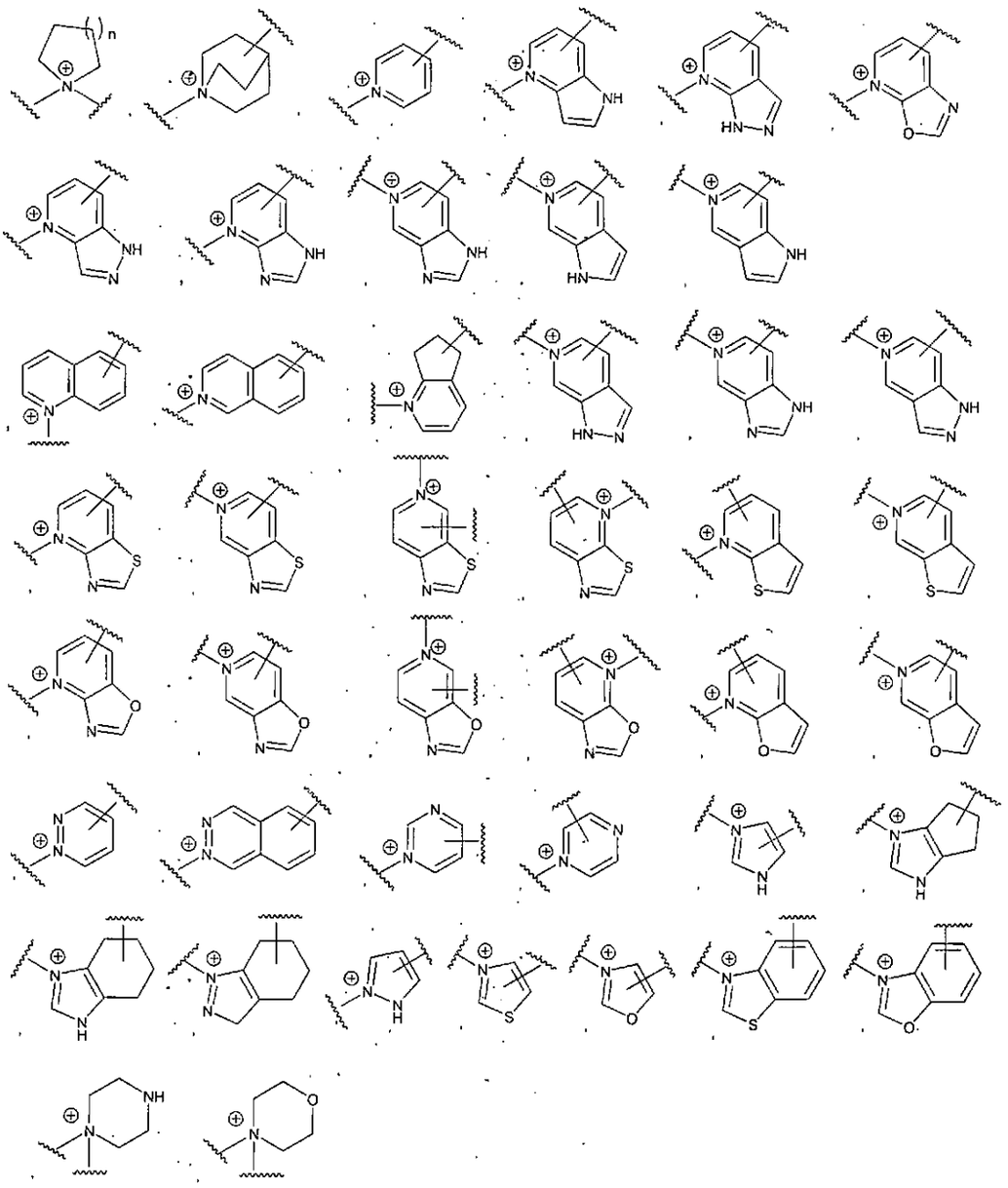
Heteroanillos que forman el grupo amonio cuaternario es como sigue:

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

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

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

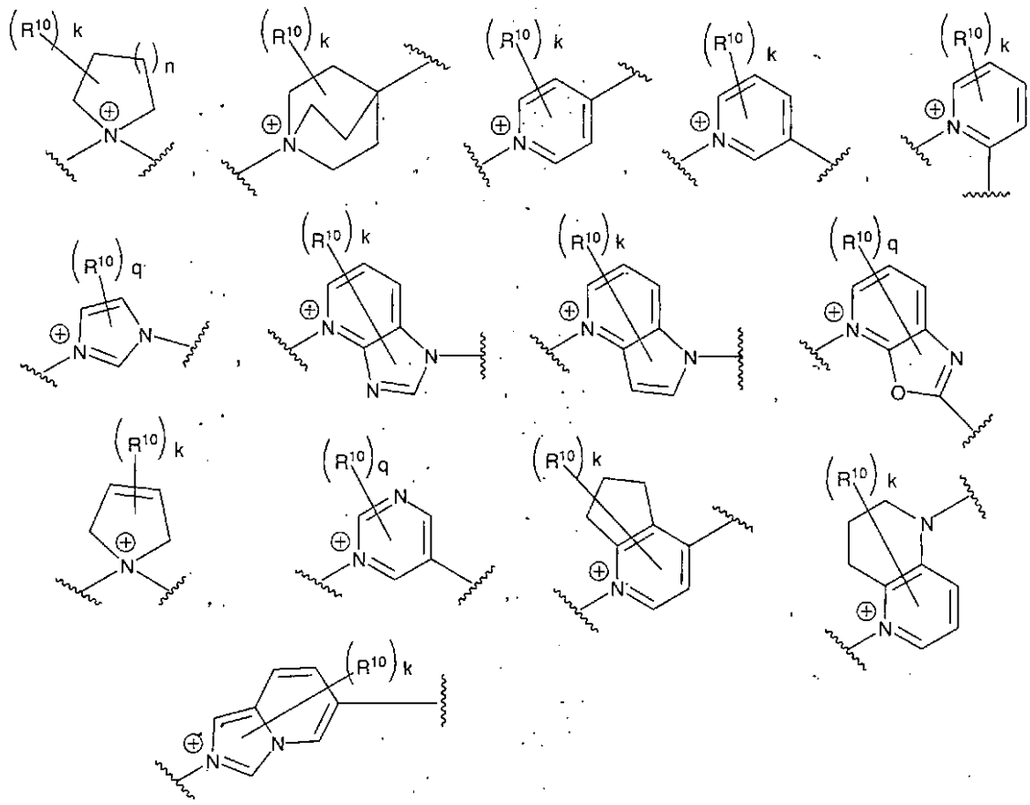
000257



Fórmula 36

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

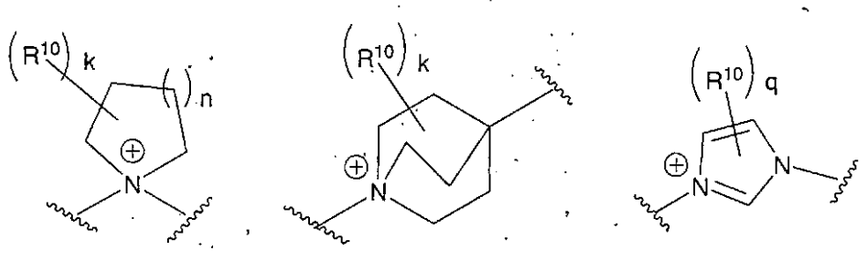
Más preferiblemente, los siguientes grupos heterocíclicos se incluyen como sigue:



Fórmula 37

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

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

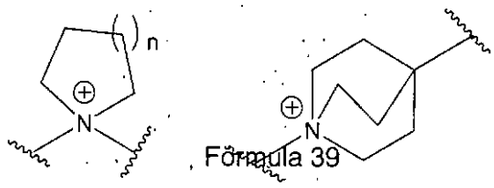


Fórmula 38

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

000259

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

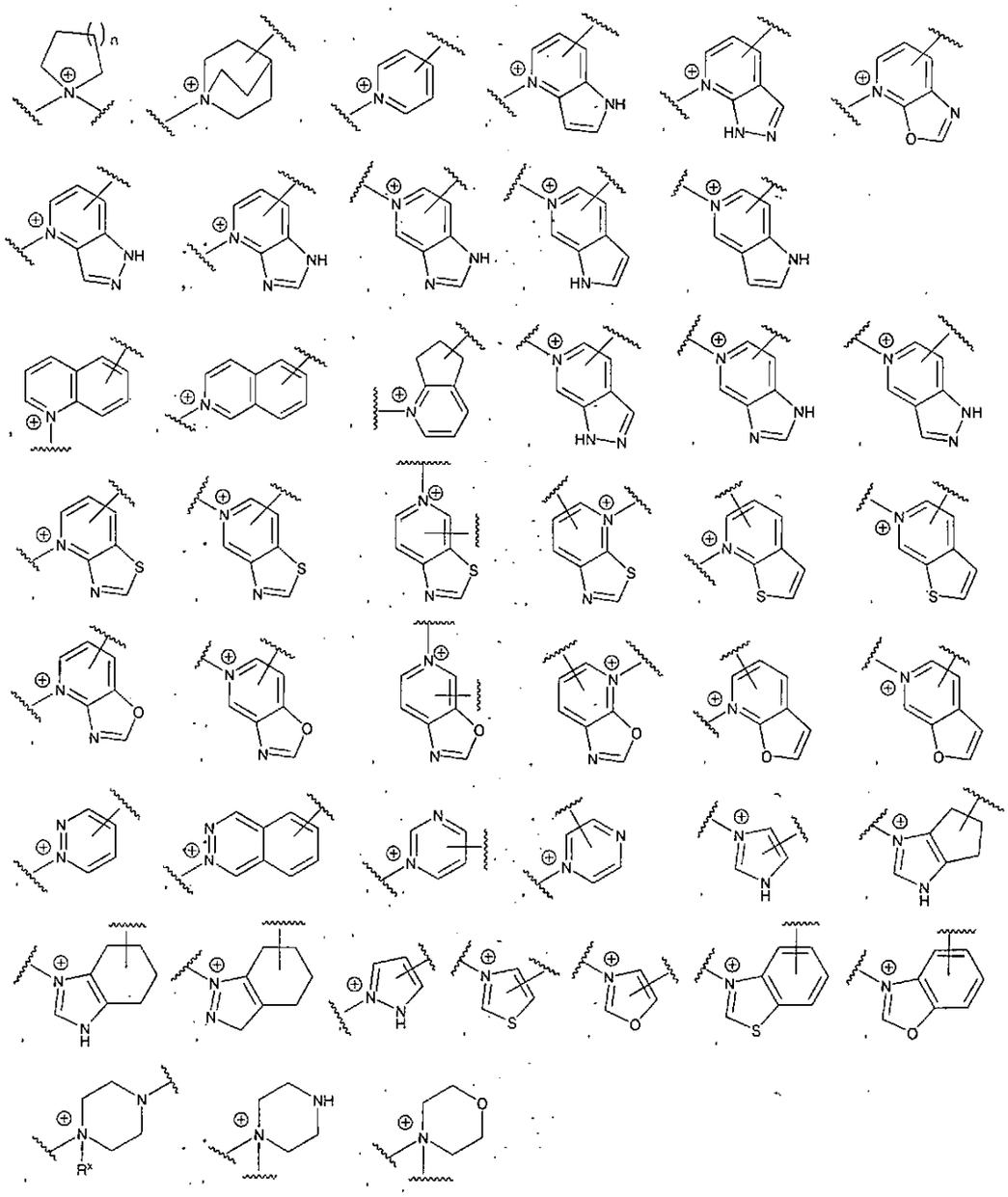


Fórmula 39

en donde n es como se definió antes.

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

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

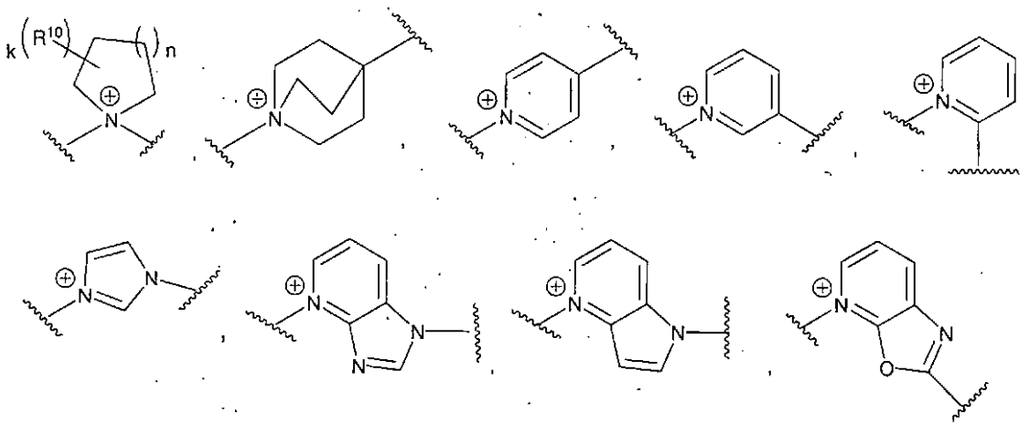


Fórmula 40

en donde n es un número entero de 0 a 5, R^{13} es halógeno, hidroxi, alquilo inferior, k es un número entero de 0 a 4, Rx es un alquilo inferior opcionalmente sustituido, y además, átomo de hidrógeno en NH puede sustituirse con un grupo seleccionado de un alquilo inferior opcionalmente sustituido o grupo alfa de sustituyentes.

Más preferiblemente, el grupo heterocíclico que puede sustituirse en una posición apropiada es como sigue. Los sustituyentes incluyen aquellos grupos

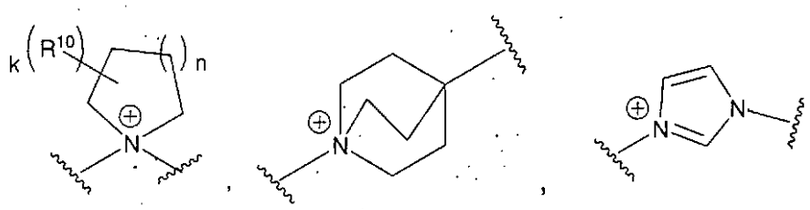
seleccionados de un alquilo inferior sustituido opcionalmente o grupo alfa sustituido.



Fórmula 41

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

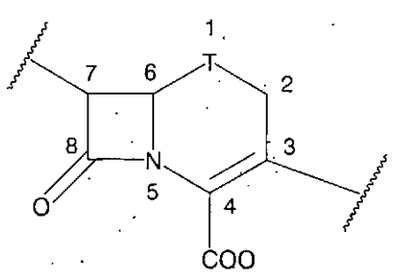
Más preferiblemente, los grupos heterocíclicos se incluyen como sigue:



Fórmula 42

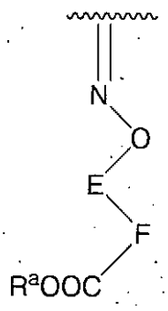
en donde n, R^{13} y k son como se definen antes.

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



Fórmula 43

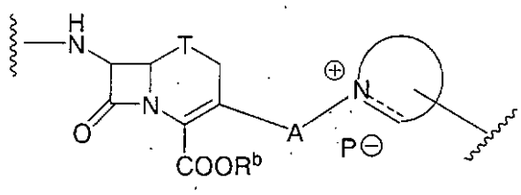
Ésteres de compuestos (I) y (I') preferiblemente incluyen, aquellos ésteres en el carboxilo en la cadena lateral de posición 7 o en la posición 4. Ésteres en el carboxilo en la cadena lateral de posición 7 se refiere a un compuesto que tiene una estructura esterificada como se muestra en la fórmula como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



Fórmula 44

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

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

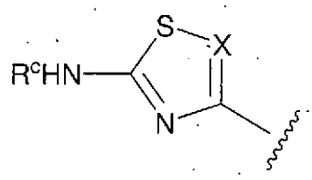


Fórmula 45

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

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

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



Fórmula 46

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

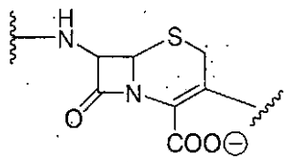
Sales farmacéuticamente aceptables de compuestos (I) y (I') incluyen, por ejemplo, sales o sales intramoleculares formadas con base inorgánica, amoniaco, base orgánica, ácido inorgánico, ácido orgánico, aminoácido básico, iones de halógeno y lo similar. Dicha base inorgánica incluye metal alcalino (Na, K y lo similar), metal alcalinotérreo (Mg y lo similar), base orgánica incluye procaína, 2-feniletilbencil a mina, dibenciletilen diamina, etanolamina, dietanolamina, trishidroximetil aminometano, polihidroxalquilamina, N-metil glucosamina y lo similar. Ácidos inorgánicos incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y lo similar. Ácidos orgánicos incluyen, por ejemplo, ácido p-tolueno sulfónico, ácido

metano sulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico y lo similar. Aminoácidos básicos incluyen, por ejemplo, lisina, arginina (アルギン), ornitina, histidina y lo similar.

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

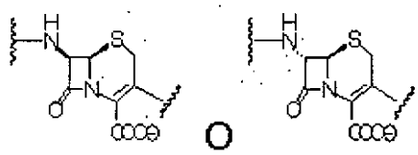
Los compuestos (I) y (I') de la presente invención no se limitan a isómeros particulares pero incluyen cualquier isómero posible y racemato posible como se ejemplifica como sigue:

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



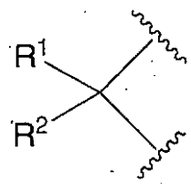
Fórmula 47

incluye



Fórmula 48

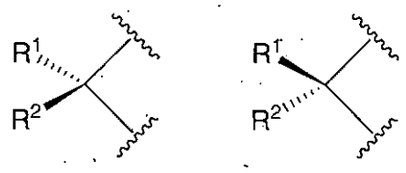
En E de los compuestos (I) y (I'),



000285

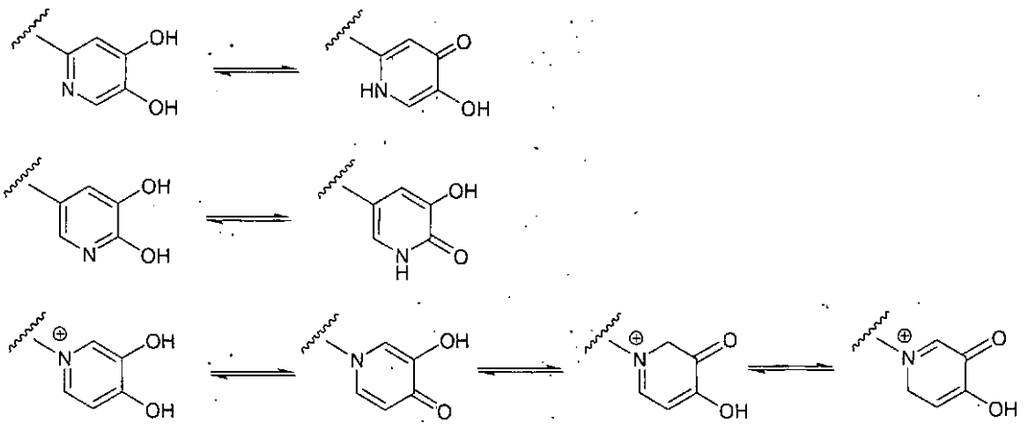
Fórmula 49

incluye



Fórmula 50

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

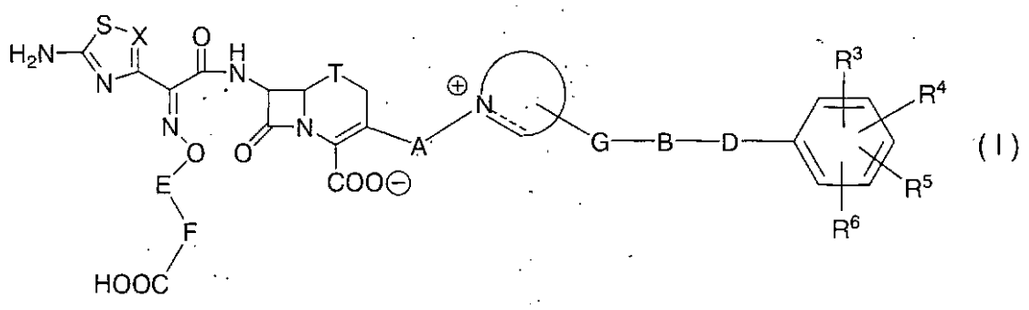


Fórmula 51

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

Los compuestos de la presente invención preferiblemente son aquellos compuestos como se muestra específicamente como sigue:

Fórmula (I):



(I)

Fórmula 52

Modalidades preferibles de fórmula (I) son como sigue:

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

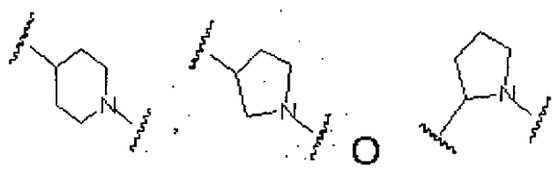
2) Compuestos en donde A es un alquileno inferior o un alquenileno inferior (en adelante A es a1);

compuestos en donde A es $-CH_2-$ (en adelante A es a2);

compuestos en donde A es CH_2-CH_2-, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ o $-CH=CH-CH_2-$ (en adelante A es a3);

Preferiblemente, A es a2 como se describe antes.

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



Fórmula 53

(en adelante B es b2)

Preferiblemente, B es b1.

4) Compuestos en donde D es un enlace sencillo o –CO- (en adelante D es d1);

compuestos en donde D es -NH-CO-, $-N(CH_3)-CO-$, -CO-NH-, $-CO-N(CH_3)-$ o -NH-CO-NH- (en adelante D es d2) más preferiblemente, D es d2 como se describe antes.

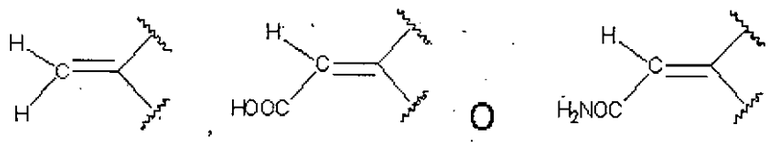
5) Compuestos en donde E es $-CH_2-$ (en adelante E es e1);

compuestos en donde E es $-CH(CH_3)-$ (en adelante E es e2);

compuestos en donde E es $-C(CH_3)_3-$ (en adelante E es e3;

compuestos en donde E es como sigue:

000287



Fórmula 54

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

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

7) Compuestos en donde G es un alquileno inferior o alquenileno inferior (en adelante G es g1);

compuestos en donde G es $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, o $-CH_2-CH_2-CH_2-$ (en adelante G es g2);

Compuestos en donde G es -CH=CH- o $-CH=CH-CH_2-$ (en adelante G es g3);

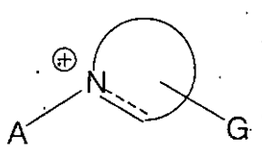
Compuestos en donde G es un enlace sencillo (en adelante G es g4)

Compuestos en donde G es $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH(^iPr)-$ o $-CH_2-CH(Ph)-$ (en donde iPr se refiere a grupo isopropilo, Ph se refiere a un grupo fenilo) (en adelante G es g5).

Más preferiblemente, G es g2 anterior.

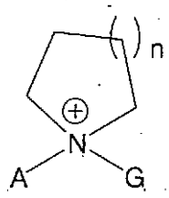
8) Compuestos en donde X es CH, C-Cl o X (en adelante X es x1).

9) Compuestos en donde la fórmula:



Fórmula 55

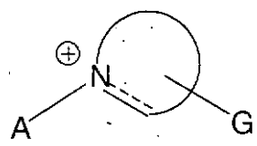
es la fórmula:



Fórmula 56

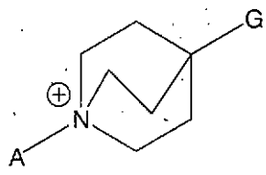
(en donde n es un número entero de 1 a 5, y A y G es como se define antes) (en adelante h1);

compuestos en donde la fórmula:



Fórmula 57

es la fórmula:



Fórmula 58

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

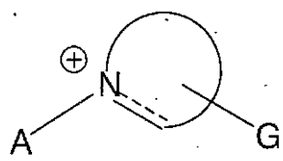
10) Compuestos en donde R^3 y R^4 son –OH, y R^5 y R^6 son hidrógeno, en adelante i1);

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

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

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

Modalidades adicionales preferibles del compuesto (I) son aquellos en donde la combinación de T, A, B, D, E, F G, X y la fórmula:



Fórmula 59

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

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

000270

(s1, a1, b1, d1, e2, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d1, e4, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d1, e4, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d1, e4, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d1, e4, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d1, e4, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d1, e4, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d1, e4, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d1, e4, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d1, e4, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d1, e4, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d1, e4, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d1, e4, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d1, e4, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d1, e4, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d1, e4, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d1, e4, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d1, e4, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d1, e4, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d1, e4, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d1, e4, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d1, e4, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d1, e4, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d1, e4, f1, g4, x1,

h2, i2), (s1, a1, b1, d1, e4, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i1),

(s1, a1, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d2, e1, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d2, e1, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d2, e1, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i1),

(s1, a1, b1, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d2, e1, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d2, e1, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d2, e1, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d2, e1, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d2, e1, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d2, e1, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d2, e1, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d2, e1, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d2, e1, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d2, e1, f1, g5, x1, h1, i1),

(s1, a1, b1, d2, e1, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d2, e1, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d2, e1, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d2, e1, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d2, e1, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i1),

(s1, a1, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d2, e2, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d2, e2, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d2, e2, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d2, e2, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d2, e2, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d2, e2, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i1),

(s1, a1, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d2, e2, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d2, e2, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a1,

b1, d2, e2, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d2, e2, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d2, e2, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d2, e2, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d2, e3, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d2, e3, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d2, e3, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d2, e3, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d2, e3, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d2, e3, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d2, e3, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d2, e3, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d2, e3, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d2, e3, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d2, e3, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d2, e3, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d2, e4, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d2, e4, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d2, e4, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d2, e4, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d2, e4, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d2, e4, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d2, e4, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d2, e4, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d2, e4, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d2, e4, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d2, e4, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d2, e4, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d2, e4, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d2, e4, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d2, e4, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a1, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a1, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a1, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a1, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a1, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a1, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i3),

000273

(s1, a1, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d1, e1, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d1, e1, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d1, e1, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d1, e1, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d1, e1, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d1, e1, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d1, e1, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d1, e1, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d1, e1, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d1, e1, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d1, e1, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d1, e1, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d1, e1, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d1, e1, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d1, e1, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d1, e1, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d1, e1, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d1, e1, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d1, e2, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d1, e2, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d1, e2, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d1, e2, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d1, e2, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d1, e2, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d1, e2, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d1, e2, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d1, e2, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d1, e2, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d1, e2, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d1, e2, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d1, e2, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d1, e2, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d1, e2, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d1, e2, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d1, e2, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d1, e2, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d1, e2, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d1, e2, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d1, e2, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d1, e2, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d1, e2, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d1, e2, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d1, e2, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d1, e2, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d1, e2, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d1, e3, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d1, e3, f1, g1, x1,

h2, i2), (s1, a1, b2, d1, e3, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d1, e3, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d1, e3, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d1, e3, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d1, e4, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d1, e4, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d1, e4, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d1, e4, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d1, e4, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d1, e4, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d1, e4, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d1, e4, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d1, e4, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d1, e4, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d1, e4, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d1, e4, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d1, e4, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d1, e4, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d1, e4, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d1, e4, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d1, e4, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d1, e4, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d1, e4, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d1, e4, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d1, e4, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d1, e4, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d1, e4, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d1, e4, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d1, e4, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d1, e4, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d1, e4, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d2, e1, f1,

g2, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d2, e1, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d2, e1, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d2, e1, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d2, e1, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d2, e1, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d2, e1, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d2, e1, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d2, e1, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d2, e1, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d2, e1, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d2, e1, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d2, e1, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d2, e2, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d2, e2, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d2, e2, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d2, e2, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d2, e2, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d2, e2, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d2, e2, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d2, e2, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d2, e2, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d2, e2, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d2, e2, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d2, e2, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d2, e3, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d2, e3, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d2,

e3, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d2, e3, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d2, e3, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d2, e3, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d2, e3, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d2, e3, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d2, e3, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d2, e3, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d2, e3, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d2, e3, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d2, e4, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d2, e4, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d2, e4, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d2, e4, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d2, e4, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d2, e4, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d2, e4, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d2, e4, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d2, e4, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d2, e4, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d2, e4, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d2, e4, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a1, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a1, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a1, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a1, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a1, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a1, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d1, e1, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d1, e1, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d1, e1, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d1, e1, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d1, e1, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d1, e1, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d1, e1, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d1, e1, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d1, e1, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d1, e1, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a2,

b1, d1, e1, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d1, e1, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d1, e1, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d1, e1, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d1, e1, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d1, e1, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d1, e1, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d1, e1, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d1, e1, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d1, e1, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d1, e1, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d1, e2, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d1, e2, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d1, e2, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d1, e2, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d1, e2, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d1, e2, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d1, e2, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d1, e2, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d1, e2, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d1, e2, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d1, e2, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d1, e2, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d1, e2, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d1, e2, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d1, e2, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d1, e2, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d1, e2, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d1, e2, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d1, e2, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d1, e2, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d1, e2, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d1, e2, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d1, e2, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d1, e2, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i3),

000278

(s1, a2, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d1, e4, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d1, e4, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d1, e4, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d1, e4, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d1, e4, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d1, e4, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d1, e4, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d1, e4, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d1, e4, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d1, e4, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d1, e4, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d1, e4, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d1, e4, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d1, e4, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d1, e4, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d1, e4, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d1, e4, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d1, e4, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d1, e4, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d1, e4, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d1, e4, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d1, e4, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d1, e4, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d1, e4, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d2, e1, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d2, e1, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d2, e1, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d2, e1, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d2, e1, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d2, e1, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d2, e1, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d2, e1, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d2, e1, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d2, e1, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d2, e1, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d2, e1, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d2, e1, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d2, e1, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d2, e1, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d2, e1, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d2, e1, f1, g5, x1,

h2, i2), (s1, a2, b1, d2, e1, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d2, e4, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d2, e4, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d2, e4, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d2, e4, f1,

g1, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d2, e4, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d2, e4, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d2, e4, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d2, e4, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d2, e4, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d2, e4, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d2, e4, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d2, e4, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d2, e4, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d2, e4, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d2, e4, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d1, e1, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d1, e1, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d1, e1, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d1, e1, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d1, e1, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d1, e1, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d1, e1, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d1, e1, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d1, e1, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d1, e1, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d1, e1, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d1, e1, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d1, e1, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d1, e1, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d1, e1, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d1, e1, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d1, e1, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d1, e1, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d1, e2, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d1, e2, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d1, e2, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d1, e2, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d1, e2, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d1, e2, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d1, e2, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d1, e2, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d1,

e2, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d1, e2, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d1, e2, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d1, e2, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d1, e2, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d1, e2, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d1, e2, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d1, e2, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d1, e2, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d1, e2, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d1, e2, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d1, e2, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d1, e2, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d1, e2, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d1, e2, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d1, e2, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d1, e2, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d1, e2, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d1, e2, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d1, e3, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d1, e3, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d1, e3, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d1, e3, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d1, e3, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d1, e3, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d1, e4, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d1, e4, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d1, e4, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d1, e4, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d1, e4, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d1, e4, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d1, e4, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d1, e4, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d1, e4, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d1, e4, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d1, e4, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d1, e4, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d1, e4, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a2,

b2, d1, e4, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d1, e4, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d1, e4, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d1, e4, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d1, e4, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d1, e4, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d1, e4, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d1, e4, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d1, e4, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d1, e4, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d1, e4, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d1, e4, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d1, e4, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d1, e4, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d2, e1, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d2, e1, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d2, e1, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d2, e1, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d2, e1, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d2, e1, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d2, e1, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d2, e1, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d2, e1, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d2, e1, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d2, e1, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d2, e1, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d2, e2, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d2, e2, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d2, e2, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d2, e2, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d2, e2, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d2, e2, f1, g3, x1, h2, i3),

(s1, a2, b2, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d2, e2, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d2, e2, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d2, e2, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d2, e2, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d2, e2, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d2, e2, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d2, e3, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d2, e3, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d2, e3, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d2, e3, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d2, e3, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d2, e3, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d2, e3, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d2, e3, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d2, e3, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d2, e3, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d2, e3, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d2, e3, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d2, e4, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d2, e4, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d2, e4, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d2, e4, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d2, e4, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d2, e4, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d2, e4, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d2, e4, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d2, e4, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d2, e4, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d2, e4, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d2, e4, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d2, e4, f1, g4, x1,

h2, i2), (s1, a2, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a2, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a2, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a2, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a2, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a2, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a2, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d1, e1, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d1, e1, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d1, e1, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d1, e1, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d1, e1, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d1, e1, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d1, e1, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d1, e1, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d1, e1, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d1, e1, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d1, e1, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d1, e1, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d1, e1, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d1, e1, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d1, e1, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d1, e1, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d1, e1, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d1, e1, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d1, e1, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d1, e1, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d1, e1, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d1, e2, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d1, e2, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d1, e2, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d1, e2, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d1, e2, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d1, e2, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d1, e2, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d1, e2, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d1, e2, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d1, e2, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d1, e2, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d1, e2, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d1, e2, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d1, e2, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d1, e2, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d1, e2, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d1, e2, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d1, e2, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d1, e2, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d1, e2, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d1, e2, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d1, e2, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d1, e2, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d1, e2, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d1, e2, f1,

g5, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d1, e2, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d1, e3, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d1, e3, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d1, e4, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d1, e4, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d1, e4, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d1, e4, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d1, e4, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d1, e4, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d1, e4, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d1, e4, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d1, e4, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d1, e4, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d1, e4, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d1, e4, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d1, e4, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d1, e4, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d1, e4, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d1, e4, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d1, e4, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d1, e4, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d1, e4, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d1, e4, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d1, e4, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d1, e4, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d1, e4, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d1, e4, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d1, e4, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d2,

e1, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d2, e1, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d2, e1, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d2, e1, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d2, e1, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d2, e1, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d2, e1, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d2, e1, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d2, e1, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d2, e1, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d2, e1, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d2, e1, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d2, e1, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d2, e1, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d2, e1, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d2, e1, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d2, e1, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d2, e1, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d2, e1, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d2, e2, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d2, e2, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d2, e2, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d2, e2, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d2, e2, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d2, e2, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d2, e2, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d2, e2, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d2, e2, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d2, e2, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d2, e2, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d2, e2, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a3,

b1, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d2, e3, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d2, e3, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d2, e3, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d2, e3, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d2, e3, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d2, e3, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d2, e3, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d2, e3, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d2, e3, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d2, e3, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d2, e3, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d2, e3, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d2, e4, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d2, e4, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d2, e4, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d2, e4, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d2, e4, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d2, e4, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d2, e4, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d2, e4, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d2, e4, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d2, e4, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d2, e4, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d2, e4, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d2, e4, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d2, e4, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d2, e4, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a3, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a3, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a3, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a3, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a3, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a3, b1, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d1, e1, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d1, e1, f1, g2, x1, h2, i3),

(s1, a3, b2, d1, e1, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d1, e1, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d1, e1, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d1, e1, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d1, e1, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d1, e1, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d1, e1, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d1, e1, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d1, e1, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d1, e1, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d1, e1, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d1, e1, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d1, e1, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d1, e1, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d1, e1, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d1, e1, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d1, e1, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d1, e1, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d1, e2, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d1, e2, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d1, e2, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d1, e2, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d1, e2, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d1, e2, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d1, e2, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d1, e2, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d1, e2, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d1, e2, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d1, e2, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d1, e2, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d1, e2, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d1, e2, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d1, e2, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d1, e2, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d1, e2, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d1, e2, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d1, e2, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d1, e2, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d1, e2, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d1, e2, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d1, e2, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d1, e2, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d1, e2, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d1, e2, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d1, e2, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d1, e2, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d1, e3, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d1, e3, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d1, e3, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d1, e3, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d1, e3, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d1, e3, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d1, e3, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d1, e3, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d1, e3, f1, g3, x1,

000289

h2, i2), (s1, a3, b2, d1, e3, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d1, e3, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d1, e3, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d1, e3, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d1, e3, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d1, e4, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d1, e4, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d1, e4, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d1, e4, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d1, e4, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d1, e4, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d1, e4, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d1, e4, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d1, e4, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d1, e4, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d1, e4, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d1, e4, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d1, e4, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d1, e4, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d1, e4, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d1, e4, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d1, e4, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d1, e4, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d1, e4, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d1, e4, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d1, e4, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d1, e4, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d1, e4, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d1, e4, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d1, e4, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d1, e4, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d1, e4, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d1, e4, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d2, e1, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d2, e1, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d2, e1, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d2, e1, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d2, e1, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d2, e1, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d2, e1, f1,

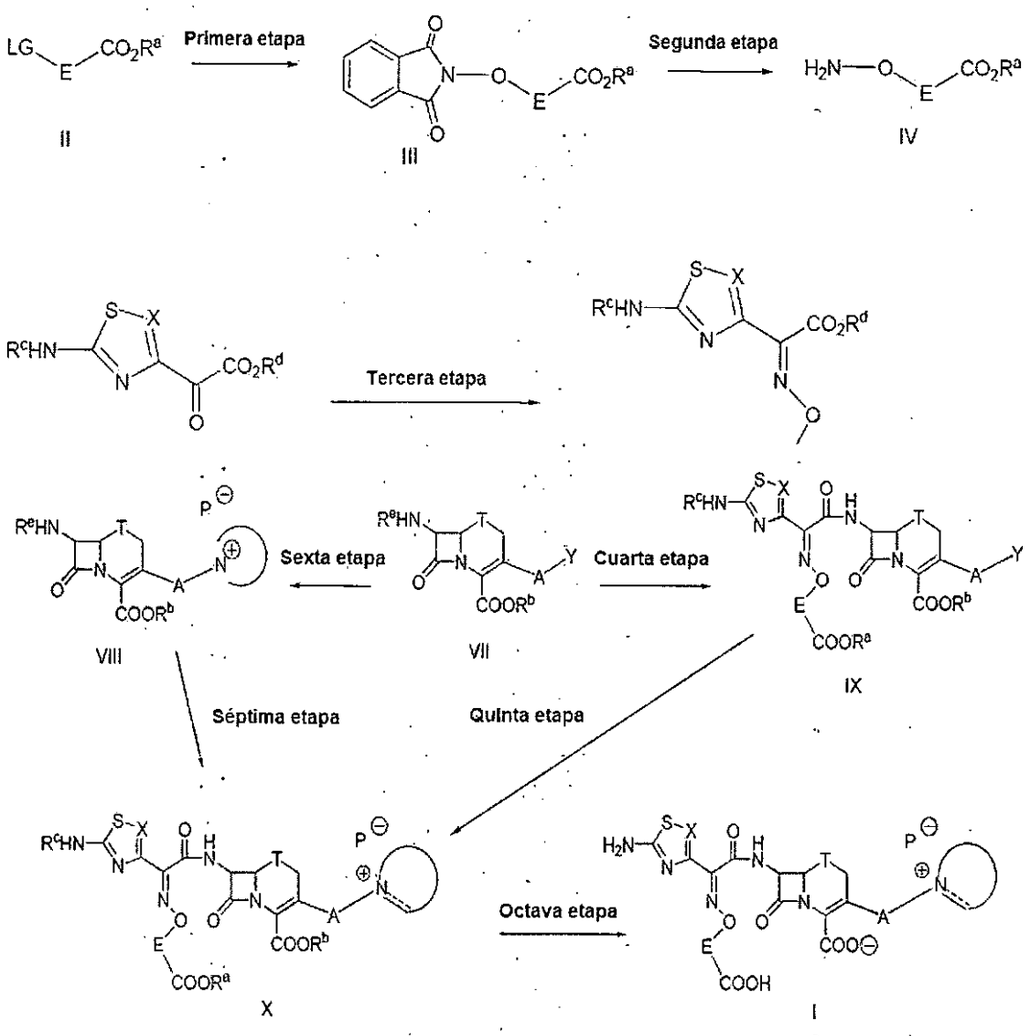
g4, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d2, e1, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d2, e1, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d2, e1, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d2, e1, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d2, e1, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d2, e1, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d2, e1, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d2, e1, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d2, e2, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d2, e2, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d2, e2, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d2, e2, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d2, e2, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d2, e2, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d2, e2, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d2, e2, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d2, e2, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d2, e2, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d2, e2, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d2, e2, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d2, e3, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d2, e3, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d2, e3, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d2, e3, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d2, e3, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d2, e3, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d2, e3, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d2, e3, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d2,

e3, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d2, e3, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d2, e3, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d2, e3, f1, g5, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d2, e4, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d2, e4, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d2, e4, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d2, e4, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d2, e4, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d2, e4, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d2, e4, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d2, e4, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d2, e4, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d2, e4, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d2, e4, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d2, e4, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d2, e4, f1, g3, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d2, e4, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a3, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i1), (s1, a3, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i2), (s1, a3, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h1, i3), (s1, a3, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i1), (s1, a3, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i2), (s1, a3, b2, d2, e4, f1, g5, x1, h2, i3).

Entre las combinaciones anteriores, particularmente combinaciones preferibles son como siguen: (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d2, e2, f1, g4, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g1, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i1),

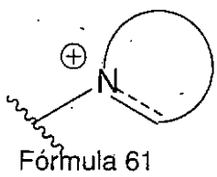
(s1, a2, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i2), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g2, x1, h2, i3), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i1), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i2), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h1, i3), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i1), (s1, a2, b1, d2, e3, f1, g4, x1, h2, i2), (s1, a2,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

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



Fórmula 60

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



Fórmula 61

se definen como se mencionó antes; LG e Y son grupos salientes (por ejemplo, hidroxi, halógeno (Cl, Br, I), carbamoiloxi, aciloxi, metanosulfoniloxi, toluenosulfoniloxi que se pueden sustituir, etc.); R^d es hidrógeno o un grupo protector carboxi; Re es hidrógeno o un grupo protector amino).

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

La primera etapa:

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

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

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

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

preferiblemente aproximadamente -30-0°C.

La segunda etapa:

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

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

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

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

La tercera etapa:

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

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

Ejemplos de solventes de reacción incluyen éteres (por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, dietil éter, terc-butil metil éter, diisopropil éter), ésteres (por ejemplo, etil

formiato, acetato de etilo, acetato de isopropilo), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos (por ejemplo, n-hexano, benceno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol), amidas (por ejemplo, formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), nitrilos (por ejemplo, MeCN, propionitrilo), sulfóxido de dimetilo, agua, y lo similar, y solventes mezclados y lo similar.

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

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

Síntesis del compuesto (X)

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

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

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

Ejemplos de solventes de reacción incluyen éteres (por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, dietil éter, terc-butil metil éter, diisopropil éter), ésteres (por ejemplo, etil formiato, acetato de etilo, acetato de isopropilo), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos (por ejemplo, n-hexano, benceno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol), amidas

(por ejemplo, formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), nitrilos (por ejemplo, MeCN, propionitrilo), sulfóxido de dimetilo, agua, y lo similar, y solventes mezclados y lo similar.

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

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

La reacción de amidación descrita antes se puede realizar después de que un radical carboxi se convierte a un derivado reactivo (por ejemplo, sal de base inorgánica, sal de base orgánica, haluro de ácido, azida de ácido, anhídrido de ácido, anhídrido de ácido mezclado, amida activa, éster activo, tioéster activo). Ejemplos de dichas bases inorgánicas incluyen metales alcalinos (por ejemplo, Na, K, etc.), metales alcalinotérreos (por ejemplo, Ca, Mg) y similares. Ejemplos de bases orgánicas son trimetilamina, trietilamina, terc-butildimetilamina, dibencilmetilamina, bencildimetilamina, N-metilmorfolina, diisopropiletilamina y similares. Ejemplos de haluros ácidos incluyen cloruros de ácido, bromuros de ácido y lo similar. Ejemplos de anhídridos de ácido mezclados incluyen anhídridos de ácido mezclados de carbonato de mono-alquilo, anhídridos de ácido mezclados del ácido carboxílico alifático, anhídridos de ácido mezclados del ácido carboxílico aromático, anhídridos de ácido mezclados de ácido sulfónico orgánico y lo similar. Ejemplos de amidas activas incluyen amidas con compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno, y similares. Ejemplos de ésteres activos son ésteres fosfóricos orgánicos (por ejemplo, ésteres dietoxifosfóricos, ésteres difenoxifosfóricos y lo similar), ésteres de p-nitrofenilo, ésteres 2,4-dinitrofenilo, ésteres cianometilo y lo similar. Ejemplos de tioésteres activos incluyen ésteres con compuesto

tiol aromático heterocíclico (por ejemplo, ésteres 2-piridiltiol) y lo similar. Además, en la reacción antes descrita, un agente de condensación adecuado se puede usar como se desee. Por ejemplo, sal de ácido clorhídrico de 1-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (WSCD·HCl), N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-carbonildiimidazol, N,N'-tiocarbonildiimidazol, N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina, oxicloruro de fósforo, alcoxiacetileno, yoduro de 2-clorometilpiridinio, yoduro de 2-fluorometilpiridinio, anhídrido trifluoroacético y lo similar se pueden utilizar como un agente de condensación.

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

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

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

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

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

Además, un compuesto del cual T es SO en compuestos (X) se puede

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

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

Síntesis de compuestos (X)

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

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

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

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

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

La séptima etapa (reacción de amidación posición 7):

Compuesto (X) se proporciona por medio de la reacción del compuesto (VIII) y compuesto (VI). En este caso, preferentemente, R^a y R^b son grupos de protección

carboxi, R^c es un grupo de protección amino, R^d y R^e son hidrógeno.

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

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

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

La reacción de amidación descrita antes se puede realizar después de que un radical carboxi se convierte a un derivado reactivo (por ejemplo, sal de base inorgánica, sal de base orgánica, haluro de ácido, azida de ácido, anhídrido de ácido, anhídrido de ácido mezclado, amida activa, éster activo, tioéster activo). Ejemplos de dichas bases inorgánicas incluyen metales alcalinos (por ejemplo, Na, K, y lo similar), metales alcalinotérreos (por ejemplo, Ca, Mg). Ejemplos de bases orgánicas son trimetilamina, trietilamina, terc-butildimetilamina, dibencilmetilamina, bencildimetilamina, N-metilmorfolina, diisopropiletilamina y similares. Ejemplos de haluros ácidos incluyen cloruros de ácido, bromuros de ácido y lo similar. Ejemplos de anhídridos de ácido mezclados incluyen anhídridos de ácido mezclados de carbonato de mono-alquilo, anhídridos de ácido mezclados del ácido carboxílico alifático, anhídridos de ácido mezclados del ácido carboxílico aromático, anhídridos de ácido mezclados de ácido

sulfónico orgánico y lo similar. Ejemplos de amidas activas incluyen amidas con compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno, y similares. Ejemplos de ésteres activos son ésteres fosfóricos orgánicos (por ejemplo, ésteres dietoxifosfóricos, ésteres difenoxifosfóricos y lo similar), ésteres de p-nitrofenilo, ésteres 2,4-dinitrofenilo, ésteres cianometilo y lo similar. Ejemplos de tioésteres activos incluyen ésteres con compuesto tiol aromático heterocíclico (por ejemplo, ésteres 2-piridiltiol) y lo similar. Además, en la reacción antes descrita, un agente de condensación adecuado se puede usar como se desee. Por ejemplo, sal de ácido clorhídrico de 1-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (WSCD·HCl), N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-carbonildiimidazol, N,N'-tiocarbonildiimidazol, N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina, oxicloruro de fósforo, alcoxiacetileno, yoduro de 2-clorometilpiridinio, yoduro de 2-fluorometilpiridinio, anhídrido trifluoroacético y lo similar se pueden utilizar como un agente de condensación.

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

4) Reacción de desprotección

La octava etapa:

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

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

000301

nitrobenceno), sulfóxido de dimetilo, agua, y similares. Estos solventes se pueden usar de manera individual o en combinación usando dos o más de dichos solventes.

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

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

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

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

Los compuestos de la presente invención son eficaces en particular contra bacterias Gram negativo, preferentemente, bacterias Gram negativo de enterobacterias (E. coli, Klebsiella, Serratia, Enterobacter, Citrobacter, Morganella, Providentia, Proteus y lo similar), y bacterias Gram negativo colonizadas en sistema respiratorio (Haemophillus, Moraxella y similares), y bacterias Gram negativo de no fermentación de glucosa (Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas distintos de P. aeruginosa, Stenotrofomonas, Burkholdelia, Acinetobacter y similares). Las clases A, B, C y B beta-lactamasa producida

por estas bacterias Gram negativo son extremadamente estables contra metalo-beta-lactamasas pertenecientes a la clase B incluyendo en particular tipo IMP, tipo VIM, tipo L-1 y similares, como tales, son eficaces contra una variedad de bacterias Gram negativo resistente al fármaco beta-lactama incluyendo Cephem y Carbapenem. Además, los compuestos de la presente invención tienen actividad antimicrobiana contra bacterias Gram positivo incluyendo estafilococo aureus resistente a meticilina (MRSA), estafilococo pneumoniae resistente a penicilina y similares. Todavía más preferibles son compuestos que tienen características tales como concentración de sangre en donde tal es altamente biodisponible, larga duración de efectos, y/o migración de tejido significativa. Compuestos más preferibles son seguros en términos de efectos secundarios. Compuestos más preferibles tienen solubilidad en agua alta y es preferible así como un fármaco de inyección, en particular.

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

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

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

AcOEt: acetato de etilo

THF: tetrahidrofurano

DMF: N,N-dimetilformamida

PMB-Cl: cloruro de para-metoxibencilo

i-Pr_2O: diisopropil éter

MeOH: alcohol metílico

NaOH: hidróxido de sodio

Et_3N: trietilamina

MsCl: cloruro de metanosulfonilo

$MgSO_4$: sulfato de magnesio

AgCl: cloruro de acetilo

$AlCl_3$: cloruro de aluminio

ODS: octadodecilsililo

MeCN: acetonitrilo

DMA: dimetilacetamida

AcOi-Pr: acetato de isopropilo

$NaHSO_3$: sulfito de hidrógeno de sodio

$NaHSO_4$: sulfato de hidrógeno de sodio

TFA: ácido trifluoroacético

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

Me: metilo

Et: etilo

Pr: propilo

Ph: fenilo

PMB: para-metoxibencilo

t-Bu: terc-butilo

i-Pr: isopropilo

BOC: terc-butoxicarbonilo

BH: benzhidrilo

Ms: metanosulfonilo

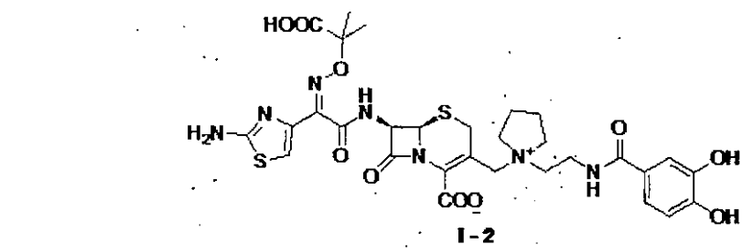
Trt: tritilo

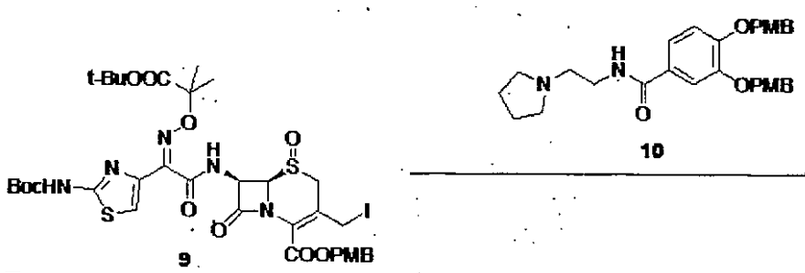
TBS: terc-butildimetilsililo

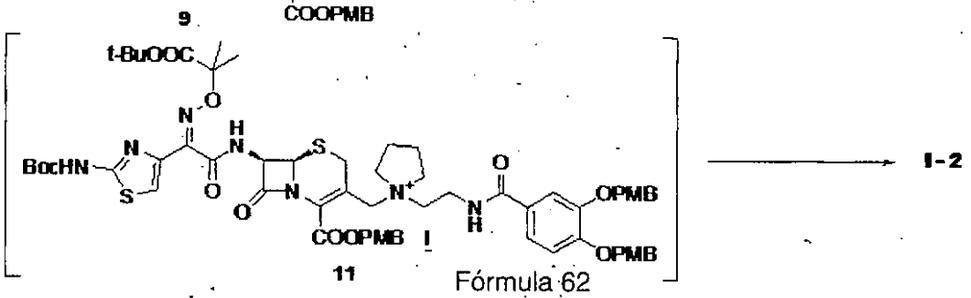
Bn: bencilo

EJEMPLO 1

Síntesis del compuesto (I-1)







Fórmula 62

Etapa (1) compuesto 1 → compuesto 2

Una suspensión de compuesto 1 (10.83 g, 50 mmol) en diclorometano (100 ml) se enfría a 0°C y, a continuación, BBr_3 (18.91 ml, 200 mmol) se añade en gotas a esto durante 15 minutos. Esto se agita a 0°C durante 15 minutos y luego a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vierte en ácido clorhídrico 2M con hielo, seguido por adición de AcOEt y THF a esto, y luego se evapora diclorometano bajo presión reducida, posteriormente se separa la solución. La capa orgánica se lava con agua dos veces, se lava con salmuera saturada y luego se seca sobre $MgSO_4$. $MgSO_4$ se elimina por filtración, y, a continuación, se concentra y seca en vacío para dar el compuesto 2 como un polvo de color naranja pálido (5.46 g, 58% de rendimiento).

Compuesto 2:

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ(delta): 6.78 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.28 (1H, br), 10.38 (1H, br), 12.56 (1H, br).

Etapa (2) compuesto 2 → compuesto 3

A una solución de compuesto 2 (5.43 g, 28.8 mmol) en DMF (58 mL) se agrega K_2CO_3 (13.93 g, 101 mmol), PMB-Cl (15.69 ml, 115 mmol) y yoduro de sodio (4.32 g, 28.8 mmol) a su vez, seguido por agitación a 70°C durante 3 horas. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente y luego se vierte en agua y AcOEt. En este momento, ya que precipita el sólido, i-Pr_2O se agrega a esto, y así completamente se precipita el sólido. El sólido se filtra, se lava con agua, se lava con i-Pr_2O y luego se seca al aire para producir el compuesto 3 como un sólido naranja pálido (13.5 g, 86% de rendimiento).

Compuesto 3:

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ(delta): 3.80 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.93 (2H, s), 5.08 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.81-6.92 (7H, m), 7.32-7.40 (6H, m), 7.63 (1H, d, J = 9.0

C00306

Hz).

Etapa (3) compuesto 3 → compuesto 4

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

Compuesto 4:

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ(delta): 3.75 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.88 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.99 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.23 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.8 Hz).

Etapa (4) compuesto 4 → compuesto 6

A una solución del compuesto 4 (0.858 g, 2 mmol) en DMA (10 ml) se añade Et_3N (0.36 ml, 2.6 mmol), seguido por enfriamiento a -15°C, y luego se agrega MsCl (0.187 ml, 2.4 mmol), posteriormente se agita adicionalmente a -15°C durante 1 hora. Compuesto 5 (0.507 ml, 4 mmol) se añade a esto, seguido por agitación durante 1 hora a -15°C. A la solución de reacción se agrega solución de carbonato hidrógeno de sodio acuoso 5% y AcOEt, y luego se separa la solución. Después de la extracción de una sola vez desde la capa acuosa con AcOEt, la capa orgánica se lava con agua y luego se lava con salmuera saturada. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$, posteriormente $MgSO_4$ se elimina por filtración y, a continuación, se concentra. Al residuo se añade AcOi-Pr, y luego el precipitado sólido se filtra, se seca en vacío para producir el compuesto 6

como un sólido blanco (0.708 g, 67% de rendimiento).

Compuesto 6:

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ(delta): 1.65-1.68 (4H, m), 2.44-2.56 (4H, m), 3.26-3.34 (4H, m), 3.74 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.87 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.97 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.22 (1H, t, J = 5.7 Hz).

Etapa (5) compuesto 7 → compuesto (I-1)

Al compuesto 7 (0.931 g, 1 mmol) y compuesto 6 (0.525 g, 1 mmol), DMF (3 ml) se añade para disolverlos, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. DMF (3 ml) se añade a esto adicionalmente, seguido de enfriamiento a -40°C, y a continuación yoduro de potasio (1.16 g, 7 mmol) y AcCl (0.285 ml, 4 mmol) se añaden a esto, seguido por agitación a 0°C durante 2 horas. La solución de reacción se vierte en agua helada y AcOEt, y luego se separa la solución. Después de una extracción de una sola vez desde la capa acuosa con AcOEt, la capa orgánica se lava con agua y luego se lava con salmuera saturada. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$, posteriormente $MgSO_4$ se elimina por filtración y, a continuación se concentra y posteriormente se seca en vacío para producir el compuesto 8 como aceite pardo. Este se utiliza para la siguiente reacción sin purificación.

La cantidad total del compuesto 8 obtenido se disuelve en diclorometano (15 ml), seguido de enfriamiento a -40°C, y a continuación anisol (1.09 ml, 10.00 mmol) y solución de nitrometano-$AlCl_3$ 2M (5.00 ml, 10 mmol) se añaden a esto a su vez, agitando posteriormente a 0°C durante 90 minutos. A la solución de reacción se añade ácido clorhídrico 2 M, MeCN, i-Pr_2O y hexano que se había enfriado a 0°C, posteriormente se agita durante un tiempo. Como un resultado, aparecen insolubles. Se separan el sobrenadante y los insolubles, después que la solución del sobrenadante se separa, la capa acuosa se combina con los insolubles. Ácido clorhídrico 2M y MeCN se añaden a

esto, y así se disuelven los insolubles. Resina HP se agrega a esto, y a continuación MeCN se evapora bajo presión reducida. La solución resultante mezclada se purifica por cromatografía de HP y ODS. La solución resultante del compuesto del título se concentra en vacío y luego se liofiliza para producir el compuesto (I-1) como un polvo blanco (246 mg, 33% de rendimiento).

Compuesto (I-1):

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ(delta): 1.47 (6H, s), 1.99-2.09 (4H, m), 3.37-3.51 (8H, m), 3.76-3.80 (2H, m), 3.91 (1H, d, J = 14.1 Hz), 5.08 (1H, d, J = 13.2 Hz), 5.15 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.72 (1H, dd, J = 5.1,8.3 Hz), 6.78 (2H, s), 8.21 (2H, m), 8.43 (1H, br), 9.51 (1H, d, J = 8.1 Hz).

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

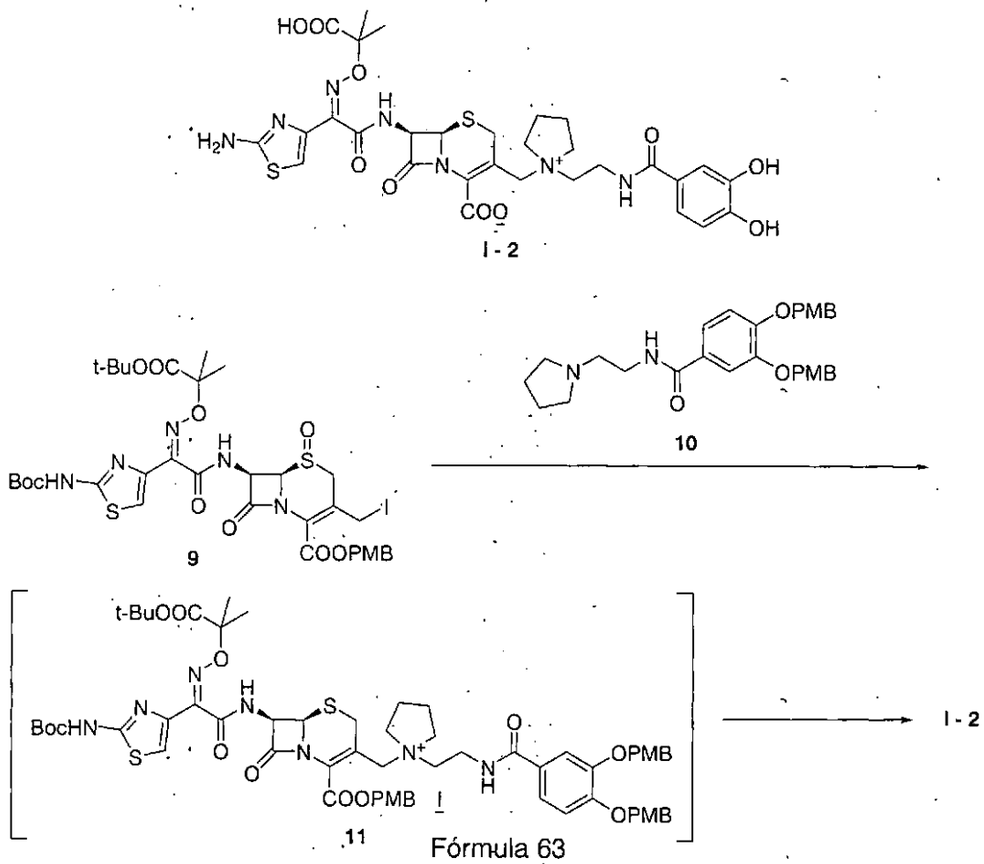
Calculado: C, 42.58; H, 4.95; Cl, 4.33; N, 13.70; S, 7.84 (%)

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

000909

EJEMPLO 2

Síntesis del compuesto (I-2)



Fórmula 63

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

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

produce el compuesto 13 como un aceite de color pardo rojizo. Este se utiliza para la siguiente reacción sin purificación.

La cantidad total del compuesto 11 obtenido se disuelve en diclorometano (60 ml), seguido de enfriamiento a -40°C, y a continuación anisol (4.37 ml, 40 mmol) y solución de nitrometano-$AlCl_3$ 2M (20.00 ml, 40 mmol) se añaden a esto a su vez, agitando posteriormente a 0°C durante 40 minutos. Mientras se mantiene la temperatura de reacción a 0°C, i-Pr_2O se añade a la solución de reacción, y posteriormente ácido clorhídrico 2M se añade en porciones pequeñas a esto, posteriormente se agita. Como un resultado, aparecen insolubles, y después los insolubles resultantes se recogen y aglomeran. Después el sobrenadante se remueve, i-Pr_2O se añade a la masa de los insolubles, seguido por lavado de los insolubles, y después el sobrenadante se desecha. Esta operación se repite varias veces. Agua helada y MeCN se añaden a los insolubles para disolverlos, y entonces la resina HP se añade a esto, y a continuación MeCN se evapora bajo presión reducida. La solución resultante mezclada se purifica por cromatografía de HP y ODS. La solución resultante del compuesto del título se concentra en vacío y luego se liofiliza para producir el compuesto (I-2) como un polvo amarillo pálido (0.65 g, 23% de rendimiento).

Compuesto (I-2):

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

Análisis elemental para $C_{30}H_{35}N_7O_{10}S_2 \cdot 4.9H_2O$

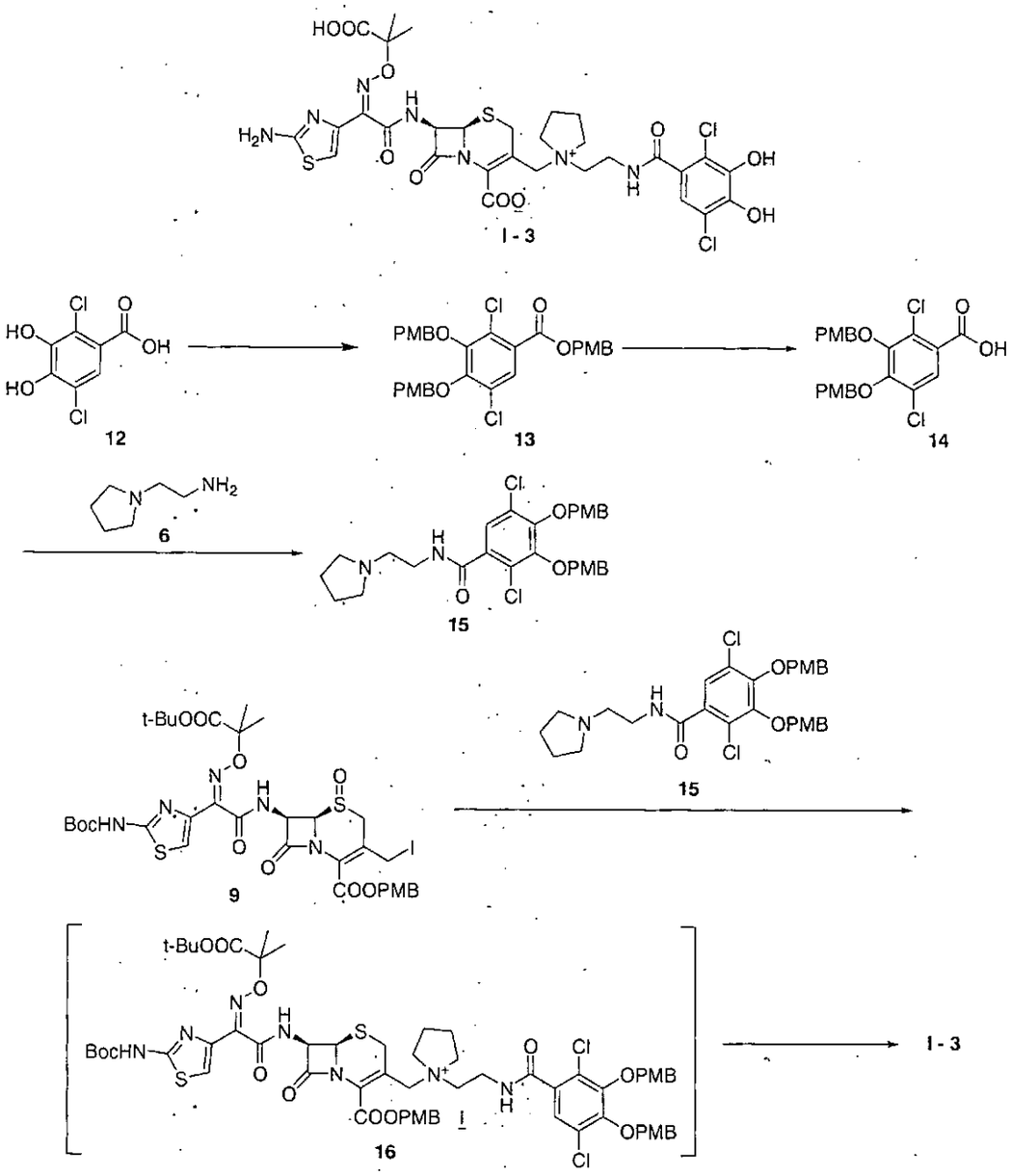
Calculado: C, 44.70; H, 5.60; N, 12.16; S, 7.96 (%)

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

000311

EJEMPLO 3

Síntesis del compuesto (I-3)



Fórmula 64

Etapa (1) compuesto 12 → compuesto 13

A una solución de compuesto 12 (2.23 g, 10 mmol) en DMF (22 ml) se agrega K_2CO_3 (4.84 g, 35 mmol), PMBCl (5.45 ml, 40 mmol), e yoduro de potasio (1.5 g, 10 mmol) a su vez, seguido por agitación a 70°C durante 1 hora. La solución de reacción

se enfría a temperatura ambiente y luego se vierte en agua helada y AcOEt, seguido por separar la solución. Después de la extracción de una sola vez desde la capa acuosa con AcOEt, la capa orgánica se lava con agua y luego se lava con salmuera saturada. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$, posteriormente $MgSO_4$ se elimina por filtración y, a continuación se concentra. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna instantánea para producir el compuesto 13 como un líquido amarillo pálido (5.37 g, 92% de rendimiento).

Compuesto 13:

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ(delta): 3.816 (3H, s), 3.823 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.97 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.86-6.93 (6H, m), 7.33-7.41 (6H, m), 7.65 (1H, s).

Etapa (2) compuesto 13 → compuesto 14

A una solución de compuesto 13 (5.37g, 9.2 mmol) en MeOH (54 ml) y THF (54 ml) se agrega solución acuosa NaOH 2M (13.8 ml, 27.6 mmol), seguido por agitación a 70°C durante 1 hora. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, seguido por evaporación de THF y MeOH bajo presión reducida, y a continuación AcOEt, ácido clorhídrico 2M y el agua se añade a esto, posteriormente se separa la solución. Después de la extracción de una sola vez desde la capa acuosa con AcOEt, la capa orgánica se lava con agua y luego se lava con salmuera saturada. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$, posteriormente $MgSO_4$ se elimina por filtración y, a continuación se concentra. i-Pr_2O se añade a los residuos, y luego el sólido precipitado se filtra, se seca en vacío para producir el compuesto 14 como un sólido blanco (2.19 g, rendimiento del 52%).

Compuesto 14:

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ(delta): 3.76 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.98 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.91-6.97 (4H, m), 7.33-7.39 (4H, m), 7.65 (1H, s).

000313

Etapa (3) compuesto 14 → compuesto 15

A una solución de compuesto 14 (1.390 g, 3 mmol) en DMA (14 ml) se añade Et_3N (0.582 ml, 4.2 mmol), seguido de enfriamiento a -15°C, y luego se agrega MsCl (0.304 ml, 3.9 mmol), posteriormente agitando a -15°C durante 70 minutos. Compuesto 5 (0.760 ml, 6 mmol) se añade a esto, seguido por agitación adicional a -15°C durante 1 hora. A la solución de reacción se agrega agua y AcOEt, seguido por separación de la solución. Después de la extracción de una sola vez desde la capa acuosa con AcOEt, la capa orgánica se lava con agua y luego se lava con salmuera saturada. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$, posteriormente $MgSO_4$ se remueve por filtración, y entonces se concentra el filtrado. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna instantáneo para producir el compuesto 15 como un polvo blanco (1.01 g, 60% de rendimiento).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ(delta): 1.81 (4H, br), 2.61 (4H, br), 2.75 (2H, m), 3.56-3.58 (2H, m), 3.823 (3H, s), 3.828 (3H, s), 4.98 (2H, s), 5.01 (2H, s), 6.87-6.92 (4H, m), 7.36-7.40 (4H, m), 7.47 (1H, s).

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

Una solución de compuesto 15 (0.89 g, 1.59 mmol) en DMF (5 ml) se desgasifica y, a continuación el compuesto 9 (f = 0.92) (1.54 g, 1.59 mmol) se añade a esto, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. DMF (10 ml) se añade a esto adicionalmente, seguido de enfriamiento a -40°C, y a continuación yoduro de potasio (1.85 g, 11.1 mmol) y AcCl (0.454 ml, 6.36 mmol) se añade a esto, agitando posteriormente a 0°C durante 2 horas. La solución de reacción se vierte en agua helada y AcOEt, y a continuación $NaHSO_3$ se agrega a esto, seguido de separar la solución. Después de la extracción una sola vez de la capa acuosa con AcOEt, la capa orgánica se lava con agua y luego se lava con salmuera saturada. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$, posteriormente $MgSO_4$ se elimina por filtración y, a continuación el filtrado se

concentra y posteriormente se seca en vacío para dar el compuesto 16 como un polvo de color naranja. Esto se utilizó para la siguiente reacción sin purificación.

La cantidad total del compuesto 16 obtenido se disuelve en diclorometano (20 ml), seguido de enfriamiento a -40°C, y a continuación anisol (1.74 ml, 15.9 mmol) y solución de nitrometano-$AlCl_3$ 2M (7.96 ml, 15.9 mmol) se añaden a esto a su vez, agitando posteriormente a 0°C durante 90 minutos. Mientras se mantiene la temperatura de reacción a 0°C, i-Pr_2O se añade a la solución de reacción, y posteriormente ácido clorhídrico 2M se añade en porciones pequeñas, posteriormente se agita. Como un resultado, aparecen insolubles, y después los insolubles resultantes se recogen y aglomeran. Después el sobrenadante se remueve, i-Pr_2O se añade a la masa de los insolubles, seguido por lavado de los insolubles, y después el sobrenadante se desecha. Esta operación se repite varias veces. Agua helada y MeCN se añaden a los insolubles, seguido de su disolución, y la resina HP se añade, a continuación MeCN se evapora bajo presión reducida. La solución resultante mezclada se purifica por cromatografía de HP y ODS. La solución obtenida del compuesto del título se concentra en vacío y luego se liofiliza para producir el compuesto (I-3) como un polvo blanco (498 mg, 40% de rendimiento).

Compuesto (I-3):

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ(delta): 1.44 (3H, s), 1.45 (3H, s), 2.04-2.09 (4H, m), 3.28-3.54 (8H, m), 3.75-3.86 (2H, m), 3.92 (1H, d, J = 13.5 Hz), 5.05 (1H, d, J = 13.5 Hz), 5.17 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.73 (1H, dd, J = 4.8,8.1 Hz), 6.72 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.29 (2H, br), 8.58 (1H, m), 9.43 (1H, d, J = 8.1 Hz).

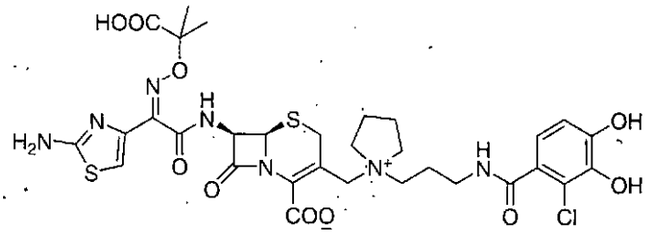
Análisis elemental para $C_{30}H_{33}Cl_2N_7O_{10}S_2 \cdot 3.5H_2O$

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

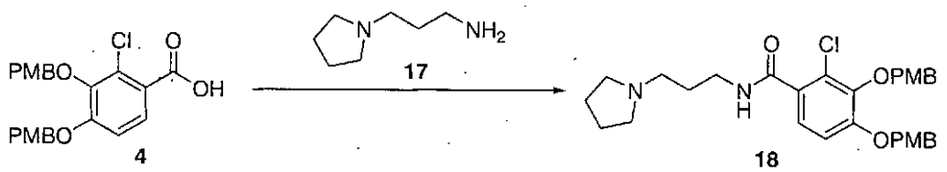
Encontrado: C, 42.54; H, 4.80; Cl, 7.78; N, 11.58; S, 7.45 (%).

EJEMPLO 4

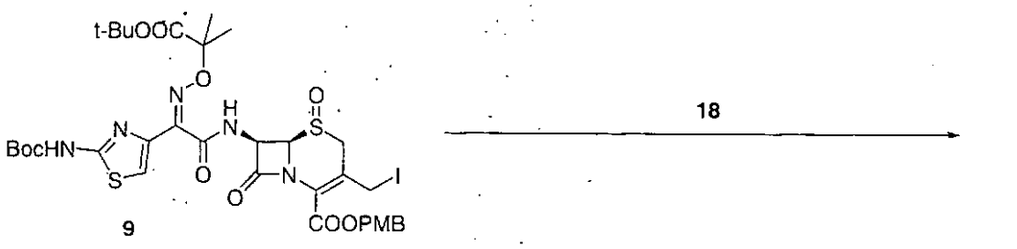
Síntesis del compuesto (I-4)



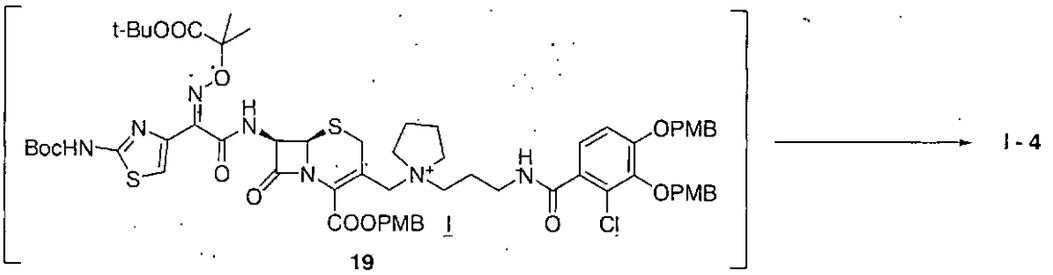
I - 4



4 17 18



9 18



19 I - 4

Ejemplo 65

Etapa (1) compuesto 4 → compuesto 18

A una solución del compuesto 4 (3.43 g, 8 mmol) en DMA (35 ml) se añade Et_3N (1.55 ml, 11.2 mmol), seguido por enfriamiento a -15°C, y luego se agrega MsCl (0.810 ml, 10.4 mmol), posteriormente se agita a -15°C durante 1 hora. Compuesto 17 (2.02 ml, 16 mmol) se añade a esto, seguido por agitación adicional durante 1 hora a -15°C. Se añaden agua y AcOEt a la solución de reacción, y después se separa. Después de la extracción una sola vez de la capa acuosa con AcOEt, la capa orgánica se lava con

C00316

agua y luego se lava con salmuera saturada. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$, posteriormente $MgSO_4$ se elimina por filtración y, a continuación se concentra. Al residuo se añade AcOi-Pr, y luego el precipitado sólido se filtra, se seca en vacío para producir el compuesto 18 como un sólido blanco (2.98 g, 69% de rendimiento).

Compuesto 18:

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ(delta): 1.67 (4H, br), 1.77-1.81 (2H, m), 2.48 (4H, br), 2.62 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.55 (2H, q, J = 6.0 Hz), 3.80 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.94 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.84 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.90-6.93 (3H, m), 7.34-7.37 (5H, m), 7.76 (1H, m).

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

Una solución de compuesto 15 (0.89 g, 1.59 mmol) en DMF (5 ml) se desgasifica y, a continuación el compuesto 9 (f = 0.92) (2.89 g, 3 mmol) se añade a esto, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4.5 horas. DMF (16 ml) se añade a esto adicionalmente, seguido de enfriamiento a -40°C, y a continuación yoduro de potasio (3.49 g, 21 mmol) y AcCl (0.856 ml, 12 mmol) se añaden a esto, agitando posteriormente a 0°C durante 1 hora. A la solución de reacción se vierte agua helada y AcOEt, y a continuación $NaHSO_3$ se agrega, seguido de separar la solución. Después de la extracción una sola vez de la capa acuosa con AcOEt, la capa orgánica se lava con agua y luego se lava con salmuera saturada. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$, posteriormente $MgSO_4$ se elimina por filtración y, a continuación se concentra y seca en vacío para dar el compuesto 19 como un polvo de color pardo. Esto se utiliza para la siguiente reacción sin purificación.

La cantidad total del compuesto 19 obtenido se disuelve en diclorometano (40 ml), seguido de enfriamiento a -40°C, y a continuación anisol (3.28 ml, 30 mmol) y solución de nitrometano-$AlCl_3$ 2M (15 ml, 30 mmol) se añaden a esto a su vez, agitando posteriormente a 0°C durante 2 horas. Mientras se mantiene la temperatura de reacción a

000317

0°C, i-Pr_2O se añade a la solución de reacción, y posteriormente ácido clorhídrico 2M se añade en porciones pequeñas a esto, posteriormente se agita. Como un resultado, aparecen insolubles, y después los insolubles resultantes se recogen y aglomeran. Después el sobrenadante se remueve, i-Pr_2O se añade a la masa de los insolubles, seguido por lavado de los insolubles, y después el sobrenadante se desecha. Esta operación se repite varias veces. Agua helada y MeCN se añaden a los insolubles, seguido de su disolución, y la resina HP se añade a esto, a continuación MeCN se evapora bajo presión reducida. La solución resultante mezclada se purifica por cromatografía de HP y ODS. La solución resultante del compuesto del título se concentra en vacío y luego se liofiliza para producir el compuesto (I-4) como un polvo blanco (0.56 g, 24% de rendimiento).

Compuesto (I-4)

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

Análisis elemental para $C_{31}H_{36}ClN_7O_{10}S_2 \cdot 4.6H_2O$

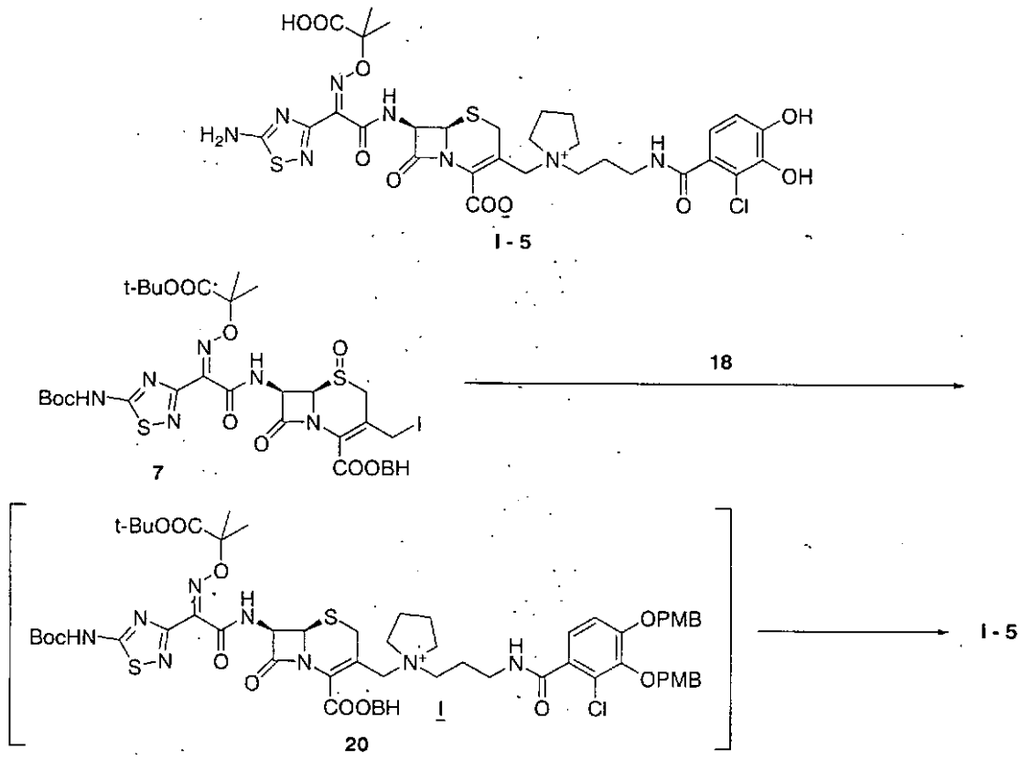
Calculado: C, 43.85; H, 5.37; Cl, 4.18; N, 11.55; S, 7.55 (%)

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

000318

EJEMPLO 5

Síntesis del compuesto (I-5)



Fórmula 66

Etapa (1)

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

000319

continuación se concentra y seca en vacío para dar el compuesto 20 como un polvo de color pardo. Esto se utiliza para la siguiente reacción sin purificación.

La cantidad total del compuesto 20 obtenida se disuelve en diclorometano (40 ml), seguido de enfriamiento a -40°C, y a continuación anisol (3.28 ml, 30 mmol) y solución de nitrometano-$AlCl_3$ 2M (15 ml, 30 mmol) se añaden a su vez, agitando posteriormente a 0°C durante 3 horas. Mientras se mantiene la temperatura de reacción a 0°C, i-Pr_2O se añade a la solución de reacción, y posteriormente ácido clorhídrico 2M se añade en porciones pequeñas a esto, posteriormente se agita. Como un resultado, aparecen insolubles, y después los insolubles resultantes se recogen y aglomeran. Después el sobrenadante se remueve, i-Pr_2O se añade a la masa de los insolubles, seguido por lavado de los insolubles, y después el sobrenadante se desecha. Esta operación se repite varias veces. Agua helada y MeCN se añaden a los insolubles para su disolución, y después la resina HP se añade a esto, a continuación MeCN se evapora bajo presión reducida. La solución resultante mezclada se purifica por cromatografía de HP y ODS. La solución resultante del compuesto del título se concentra en vacío y luego se liofiliza para producir el compuesto (I-5) como un polvo amarillo pálido (188 mg, 8% de rendimiento).

Compuesto (I-5):

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

Análisis elemental para $C_{30}H_{35}ClN_8O_{10}S_2 \cdot 4.5H_2O$

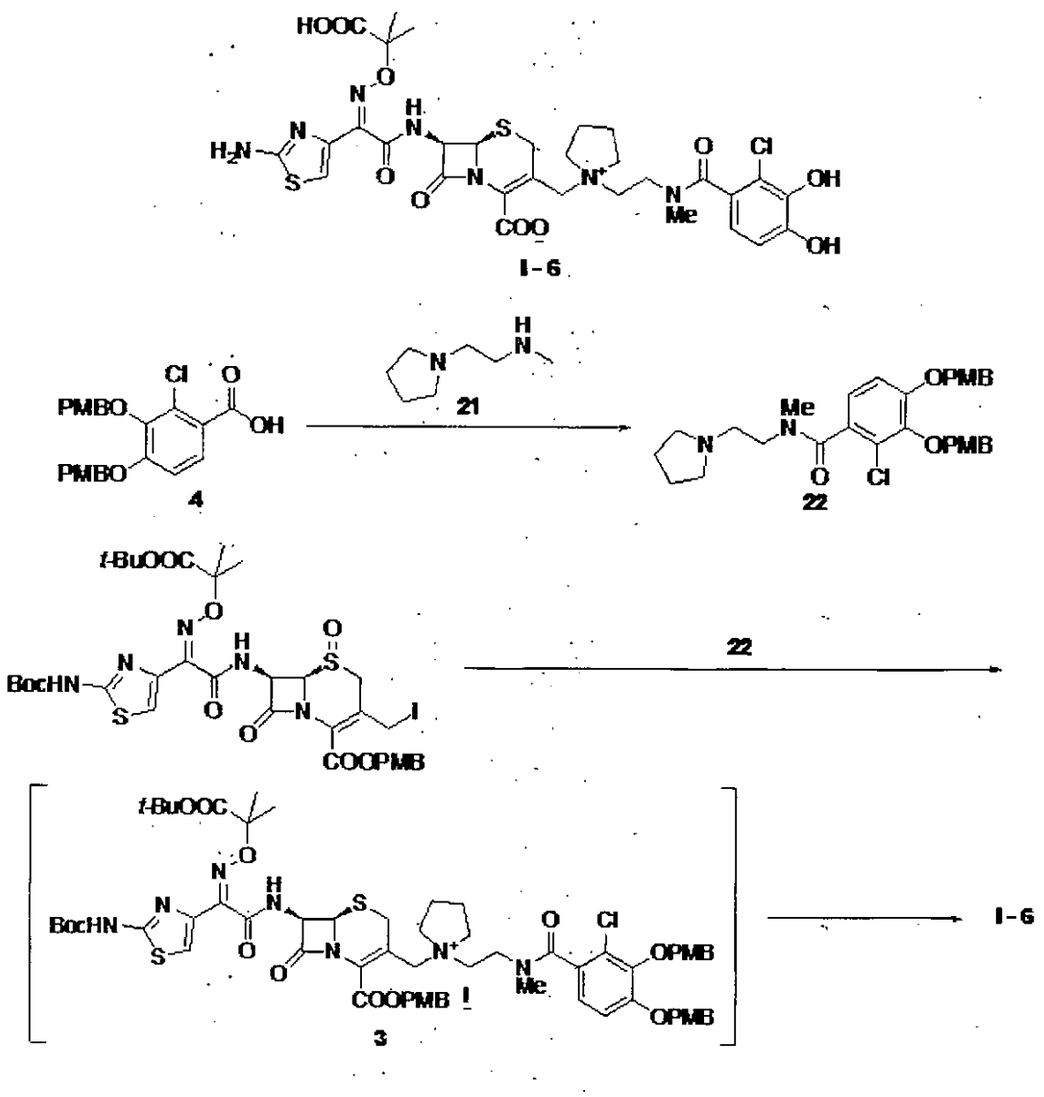
Calculado: C, 42.48; H, 5.23; Cl, 4.18; N, 13.21; S, 7.56 (%)

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

CO0320

EJEMPLO 6

Síntesis del compuesto (I-6)



Fórmula 67

Etapa (1) compuesto 4 → compuesto 22

A una solución del compuesto 4 (2.57 g, 6 mmol) en DMA (25 ml) se añade Et_3N (1.16 ml, 8.4 mmol), seguido por enfriamiento a -15°C, y luego se agrega MsCl (0.608 ml, 7.8 mmol), posteriormente se agita a -15°C durante 50 minutos. Compuesto 21 (1.81 g, 12 mmol) se añade a esto, seguido por agitación adicional durante 70 minutos a -

000321

15°C. Se añaden agua y AcOEt a la solución de reacción, posteriormente se separa la solución. Después de la extracción una sola vez de la capa acuosa con AcOEt, la capa orgánica se lava con agua y luego se lava con salmuera saturada. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$, posteriormente $MgSO_4$ se elimina por filtración y, a continuación se concentra. El producto crudo se combina con compuesto no purificado 22 (4 mol), que se ha sintetizado en otra parte, y después se purifica por cromatografía de columna instantánea para dar el compuesto 22 como un aceite amarillo (4.87 g, 84% de rendimiento).

Compuesto 22:

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ(delta): 1.68 (2H, s), 1.77-1.80 (2H, m), 2.28-2.30 (2H, m), 2.53-2.60 (3H, m), 2.75 (1H, t, J = 7.2), 2.81 (1.5H, s), 3.12 (1.5H, s), 3.17 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.97 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.80-6.84 (2H, m), 6.89-6.97 (4H, m), 7.31-7.36 (4H, m).

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

Una solución de compuesto 22 (f = 0.95) (1.70 g, 3 mmol) en DMF (8 ml) se desgasifica y, a continuación el compuesto 9 (f = 0.92) (2.89 g, 3 mmol) se añade a esto, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. DMF (16 ml) se añade a esto adicionalmente, seguido de enfriamiento a -40°C, y después yoduro de potasio (3.49 g, 21 mmol) y AcCl (0.856 ml, 12 mmol) se añaden a esto, agitando posteriormente a 0°C durante 1 hora. A la solución de reacción se vierten agua helada y AcOEt, y a continuación $NaHSO_3$ se agregá, seguido de separar la solución. Después de la extracción una sola vez de la capa acuosa con AcOEt, la capa orgánica se lava con agua y luego se lava con salmuera saturada. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$, posteriormente $MgSO_4$ se elimina por filtración y, a continuación se concentra y seca en vacío para dar el compuesto

C00322

23 como un polvo de color naranja. Esto se utiliza para la siguiente reacción sin purificación.

La cantidad total del compuesto 23 obtenida se disuelve en diclorometano (40 ml), seguido de enfriamiento a -40°C, y a continuación anisol (3.28 ml, 30 mmol) y solución de nitrometano-$AlCl_3$ 2M (15 ml, 30 mmol) se añaden a su vez a esto, agitando posteriormente a 0°C durante 1 hora. Mientras se mantiene la temperatura de reacción a 0°C, i-Pr_2O se añade a la solución de reacción, y posteriormente ácido clorhídrico 2M se añade en porciones pequeñas a esto, posteriormente se agita. Como un resultado, aparecen insolubles, y después los insolubles resultantes se recogen y aglomeran. Después el sobrenadante se remueve, i-Pr_2O se añade a la masa de los insolubles, seguido por lavado de los insolubles, y después el sobrenadante se desecha. Esta operación se repite varias veces. Agua helada y MeCN se añaden a los insolubles seguido de su disolución, y después la resina HP se añade a esto, a continuación MeCN se evapora bajo presión reducida. La solución resultante mezclada se purifica por cromatografía de HP y ODS. La solución obtenida del compuesto del título se concentra en vacío y luego se liofiliza para producir el compuesto (I-6) como un polvo blanco (0.94 g, 41% de rendimiento).

Compuesto (I-6):

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ(delta): 1.43 (3H, s), 1.44 (3H, s), 2.06 (4H, m), 2.80 (3H, s), 3.43 (8H, br), 3.71-3.87 (2H, m), 3.99 (1H, d, J = 13.5 Hz), 5.03 (1H, d, J = 13.5 Hz), 5.15 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.72 (1H, dd, J = 5.1, 8.4 Hz), 6.56 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.71 (1H, s), 6.80 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.27(2H, br), 9.43 (1H, d, J = 8.1 Hz).

Análisis elemental para $C_{31}H_{36}ClN_7O_{10}S_2 \cdot 4.2H_2O$

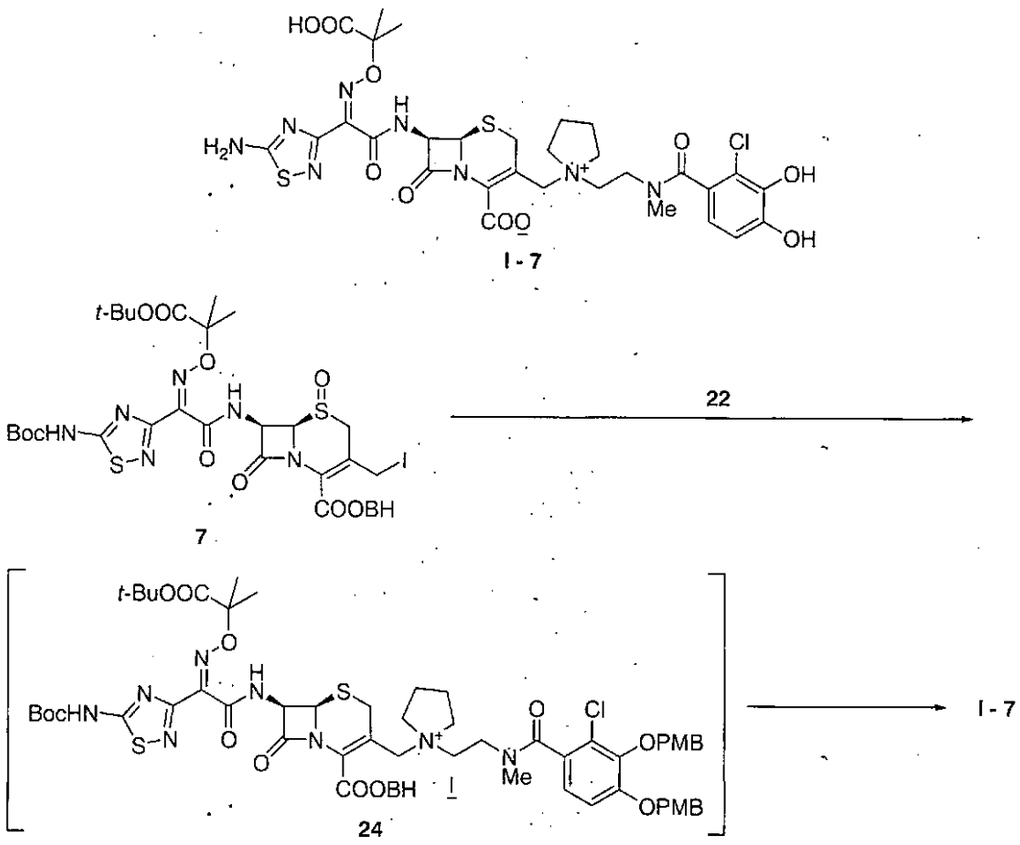
Calculado: C, 44.22; H, 5.32; Cl, 4.21; N, 11.65; S, 7.62 (%)

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

C00323

EJEMPLO 7

Síntesis de compuesto (I-7)



Fórmula 68

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

Una solución de compuesto 22 (f = 0.95) (1.70 g, 3 mmol) en DMF (8 ml) se desgasifica y a continuación el compuesto 7 (2.80 g, 3 mmol) se añade a esto, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. DMF (16 ml) se añade a esto adicionalmente, seguido de enfriamiento a -40°C, y después yoduro de potasio (3.49 g, 21 mmol) y AcCl (0.856 ml, 12 mmol) se añaden, agitando posteriormente a 0°C durante 1.5 horas. A la solución de reacción se vierten agua helada y AcOEt, y a continuación $NaHSO_3$ se agrega, seguido de separar la solución. Después de la extracción una sola

000324

vez de la capa acuosa con AcOEt, la capa orgánica se lava con agua y luego se lava con salmuera saturada. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$, posteriormente $MgSO_4$ se elimina por filtración y, a continuación se concentra y seca en vacío para dar el compuesto 24 como un polvo de color pardo. Esto se utiliza para la siguiente reacción sin purificación.

La cantidad total del compuesto 24 obtenida se disuelve en diclorometano (40 ml), seguido de enfriamiento a -40°C, y a continuación anisol (3.28 ml, 30 mmol) y solución de nitrometano-$AlCl_3$ 2M (15 ml, 30 mmol) se añaden a su vez, agitando posteriormente a 0°C durante 1 hora. Mientras se mantiene la temperatura de reacción a 0°C, i-Pr_2O se añade a la solución de reacción, y posteriormente ácido clorhídrico 2M se añade en porciones pequeñas a esto, posteriormente se agita. Como un resultado, aparecen insolubles, y después los insolubles resultantes se recogen y aglomeran. Después el sobrenadante se remueve, i-Pr_2O se añade a la masa de los insolubles, seguido por lavado de los insolubles, y después el sobrenadante se desecha. Esta operación se repite varias veces. Agua helada y MeCN se añaden a los insolubles para su disolución, y después la resina HP se añade a esto, a continuación MeCN se evapora bajo presión reducida. La solución resultante mezclada se purifica por cromatografía de HP y ODS. La solución obtenida del compuesto del título se concentra en vacío y luego se liofiliza para producir el compuesto (I-7) como un polvo blanco (0.78 g, 34% de rendimiento):

Compuesto (I-7):

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

Análisis elemental para $C_{30}H_{35}ClN_8O_{10}S_2 \cdot 4.1H_2O$

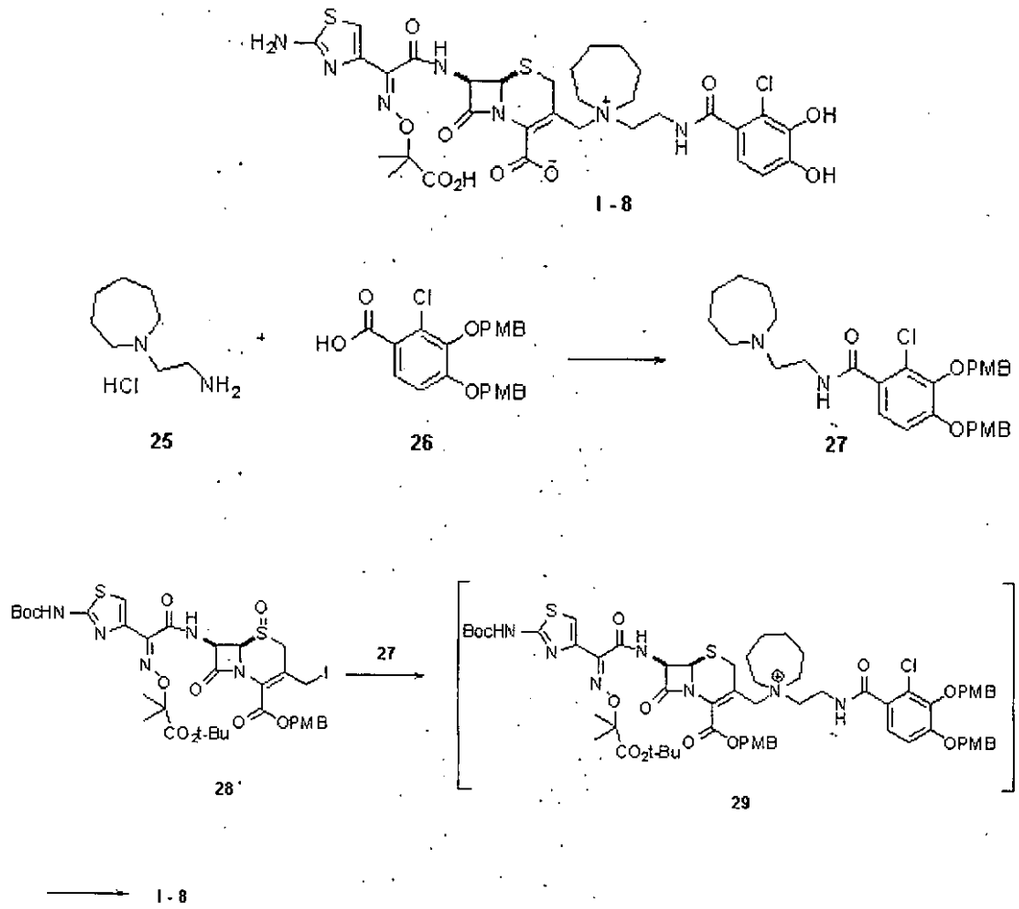
Calculado: C, 42.84; H, 5.18; Cl, 4.22; N, 13.32; S, 7.62 (%)

000325

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

EJEMPLO 8

Síntesis de compuesto (I-8)



Fórmula 69

Etapa (1): compuesto 25 → compuesto 27

A una solución de compuesto 26 (1.25 g, 7.0 mmol) en dimetilacetamida (12 ml) se añade trietilamina (2.43 ml, 17.5 mmol), seguida de enfriamiento a -15°C, y luego se agrega cloruro de metanosulfonilo (0.35 ml, 4.55 mmol), posteriormente agitando durante 1 hora a -15°C. A continuación, una solución de compuesto 25 en dimetilacetamida (5 ml) se añade a esto, seguido por agitación durante 1 hora. En la

000326

solución de reacción se agrega acetato de etilo (50 ml) y solución de carbonato hidrógeno de sodio 5%. La capa orgánica se lava con agua, se lava con salmuera saturada, se seca en sulfato de magnesio, se filtra y luego se evapora bajo presión reducida. Se añade isopropil éter a este residuo para precipitar el sólido y, a continuación se recolecta para dar el compuesto 27 (1.90 g, 98% de rendimiento).

Compuesto 27:

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

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

Compuesto 28 (888 mg, 1 mmol) y compuesto 27 (553 mg, 1 mmol) se disuelven en dimetilformamida (2 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Dimetilformamida (2 ml) y yoduro de potasio (1.16 g, 7 mmol) se agregan a esto, seguido de enfriamiento a -40°C, y, a continuación cloruro de acetilo (0.285 ml, 4 mmol) se añade a esto, agitando posteriormente a 0°C durante 1 hora. A la solución de reacción se agrega agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y a continuación se evapora bajo presión reducida para producir el compuesto 29 como un polvo.

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

como un polvo blanco (252 mg, 32% de rendimiento).

Compuesto (I-8):

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

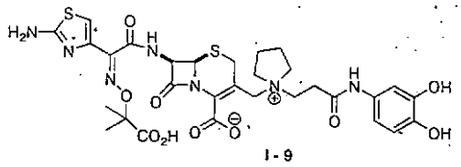
Análisis elemental para $C_{32}H_{38}ClN_7O_{10}S_2 \cdot 4.8H_2O$

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

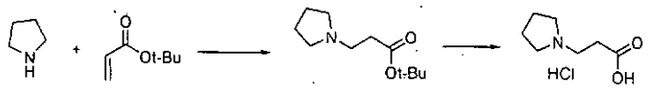
Encontrado: C, 44.51; H, 5.39; Cl, 3.79; N, 11.30; S, 7.44 (%).

EJEMPLO 9

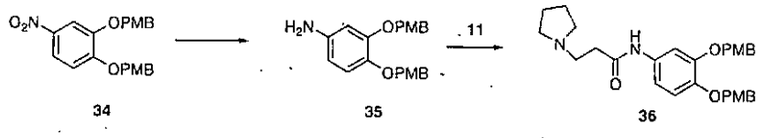
Síntesis del compuesto (I-9)



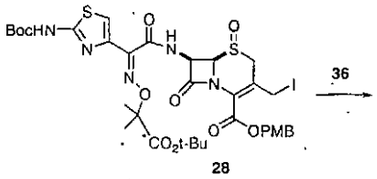
I-9



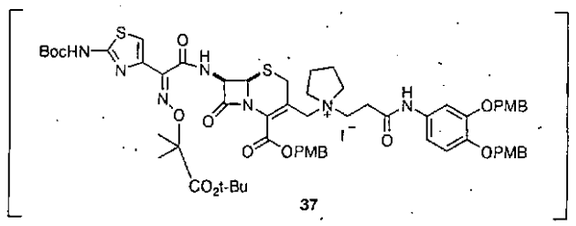
30 31 32 33



34 35 36



28



37

Fórmula 70

Etapa (1): compuesto 30 → compuesto 32

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

Compuesto 32:

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

Etapa (2): compuesto 32 → compuesto 33

A una solución de compuesto 32 (4.98 g, 25 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se añade ácido trifluoroacético (20 ml), seguido por agitación durante la noche. Después de la concentración en vacío, HCl 4M en solución de acetato de etilo (9.37 ml, 37.5 mmol) se agrega a esto. El sólido precipitado de compuesto 33 se lava con acetato de etilo (3.74 g, 83% de rendimiento).

Compuesto 33:

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

Etapa (3): compuesto 34 → compuesto 35

Una solución de compuestos 34 (7.08 g, 17.9 mmol) en acetato de etilo (350 ml) y cloruro de metileno (100 ml) se desgasifica bajo presión reducida y después se

reemplaza con nitrógeno. Dióxido de platino (350 mg, 1.54 mmol) se añade a esto, seguido por hidrogenación. Después de 2 horas, la solución de reacción se filtra y a continuación el filtrado se evapora bajo presión reducida. Isopropil éter se agrega al residuo para precipitar el sólido, y a continuación se colecta el precipitado sólido produciendo el compuesto 35 (5.64 g, 86% de rendimiento).

Compuesto 35:

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

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

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

Compuesto 36:

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

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

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

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

Compuesto (I-9):

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

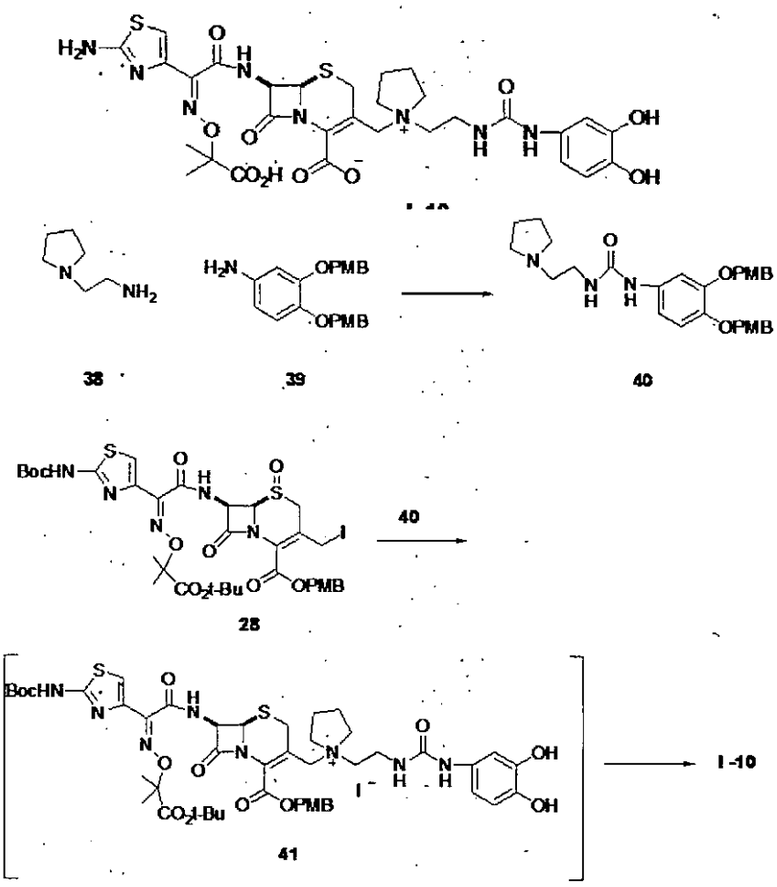
Análisis elemental para $C_{30}H_{35}N_7O_{10}S_2 \cdot 4.6H_2O$

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

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

EJEMPLO 10

Síntesis del compuesto (I-10)



Fórmula 71

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

Al compuesto 39 (914 mg, 2.5 mmol) se añade tetrahidrofurano (100 ml), seguido de enfriamiento a 0°C. Trifosgeno (297 mg, 1 mmol) y trietilamina (0.52 ml, 3.75 mmol) se agregan, agitando posteriormente a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de enfriar a 0°C nuevamente, trietilamina (0.52 ml, 3.75 mmol) y compuesto 38 (314 mg, 2.75 mmol) se agregan, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Acetato de etilo (50 ml) y solución de carbonato hidrógeno de sodio 5% se agregan en la solución de reacción. Después de la extracción de la capa acuosa con

acetato de etilo, la capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca en sulfato de magnesio, se filtra, y a continuación se evapora bajo presión reducida. Isopropil éter se añade entonces al residuo para precipitar sólido. Colección del sólido precipitado produce el compuesto 40 (1.06 g, 84% de rendimiento).

Compuesto 40:

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ(delta): 1.62-1.68 (4H, m), 2.43-2.55 (4H, m), 2.62 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.31 (2H, dd, J = 5.1, 11.1 Hz), 3.79 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.00 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.60-6.69 (1H, m), 6.82-6.88 (5H, m), 7.11-7.13 (1H, m), 7.27-7.37 (4H, m).

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

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

El compuesto 41 (1.38 g) se disuelve en cloruro de metileno (10 ml) y anisol (1 ml), seguido de enfriamiento a -40°C. Solución de nitrometano-$AlCl_3$ 2M (5 ml) se añade, agitando posteriormente a 0°C durante 50 minutos. A la solución de reacción se agrega HCl acuoso 2M (60 ml), acetonitrilo (50 ml) y éter (100 ml). La capa acuosa se lava con éter, seguido de concentración en vacío y luego se somete a cromatografía en columna HP-20SS, seguido de eluir el compuesto deseado con acetonitrilo-agua. Fracciones recogidas se concentran en vacío. La solución concentrada se liofiliza para

producir el compuesto (I-10) como un polvo blanco (98.3 mg, 13% de rendimiento).

Compuesto (I-10):

^{1}H-RMN (D_2O) δ(delta): 1.48 (3H, s), 1.49 (3H, s), 2.12-2.20 (4H, m), 3.20-3.80 (10H, m), 3.90 (1H, d, J = 16.8 Hz), 4.04 (1H, d, J = 16.8 Hz), 5.32 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.84 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.60-6.70 (1H, m), 6.80-6.85 (2H, m), 6.96 (1H, s).

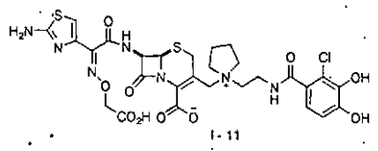
Análisis elemental para $C_{30}H_{36}N_8O_{10}S_2 \cdot 4.6H_2O$

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

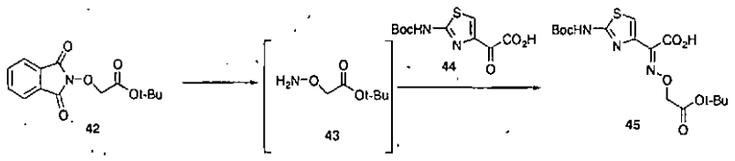
Encontrado: C, 44.26; H, 5.38; N, 13.74; S, 7.56 (%).

EJEMPLO 11

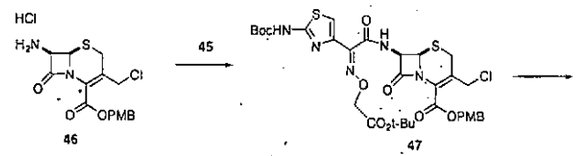
Síntesis del compuesto (I-11)



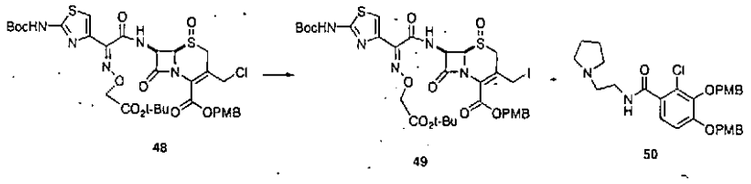
I-11



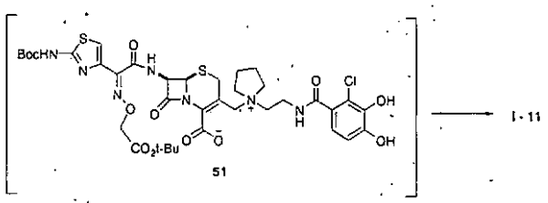
42 43 44 45



46 47



48 49 50



51 I-11

Fórmula 72

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

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

Compuesto 45:

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

Etapa (2): compuesto 45 → compuesto 47

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

sílice para dar el compuesto (5.28 g, 88% de rendimiento).

Compuesto 47:

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

Etapa (3): compuesto 47 → compuesto 48

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

Compuesto 48:

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

Etapa (4): compuesto 48 → compuesto 49

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

Compuesto 49:

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

Etapa (5): compuesto 49 + compuesto 50 → compuesto 51

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

El compuesto 51 se disuelve en cloruro de metileno (20 ml) y anisol (2 ml),

000337

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

Compuesto (I-11):

^{1}H-RMN (D_2O) δ(delta): 2.10-2.35 (4H, m), 3.40-3.80 (10H, m), 3.94 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.12 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.57 (2H, s), 5.34 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.87 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.67 (2H, s), 7.02 (1H, s).

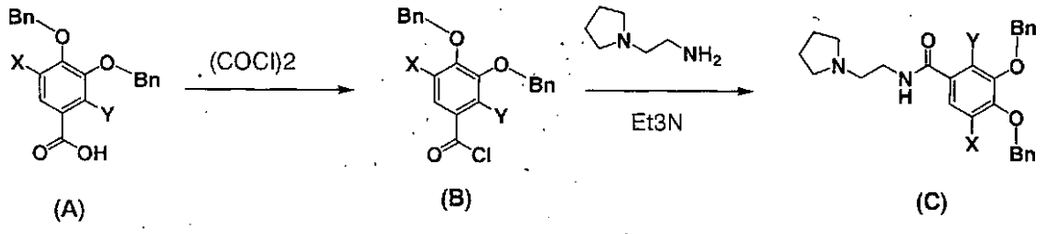
Análisis elemental para $C_{28}H_{30}ClN_7O_{10}S_2 \cdot 4.0H_2O$

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

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

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

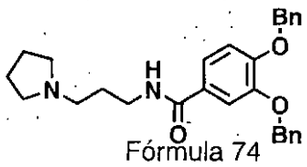
Métodos de síntesis general de aminas de cadena lateral (a)-(n)



Fórmula 73

Como se muestra en la ruta de síntesis anterior, un equivalente molar de cloruro de oxalilo se añade a una solución de cloruro de metileno (10 V) (suspensión) de derivado de ácido benzoico (A), que corresponde a las cadenas laterales (a)-(n), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la concentración en vacío hasta alcanzar alrededor de la mitad del volumen, el resultante se añade a una amina (1.0 equivalente/Et_3N (1.2 equivalentes)/solución THF), que corresponde a las cadenas laterales (a)-(n), que se ha enfriado a -20°C, posteriormente agitando durante 30 minutos. Se diluye con cloruro de metileno, se lava con agua, se seca y a continuación se concentra el filtrado para dar amina deseada (C) (cadenas laterales (a)-(n)) (90% o mayor rendimiento). Constantes físicas de cadenas laterales (a)-(n) se muestran a continuación.

Cadena lateral (a)



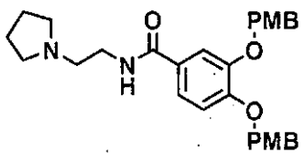
Fórmula 74

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

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

000939

Cadena lateral (b)

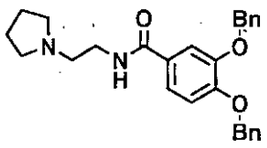


Fórmula 75

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

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

Cadena lateral (c)

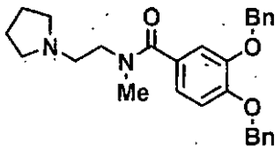


Fórmula 76

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

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

Cadena lateral (d)

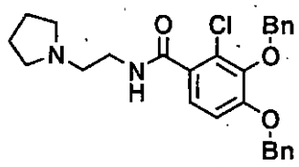


Fórmula 77

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

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

Cadena lateral (e)

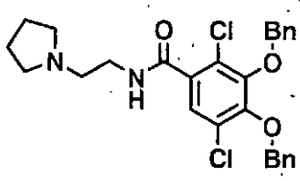


Fórmula 78

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

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

Cadena lateral (f)

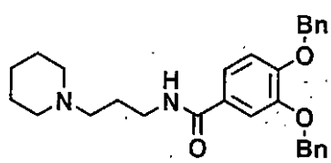


Fórmula 79

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

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

Cadena lateral (g)

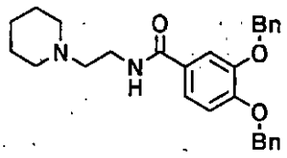


Fórmula 80

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

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

Cadena lateral (h)

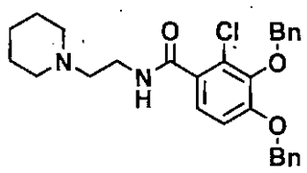


Fórmula 81

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

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

Cadena lateral (i)

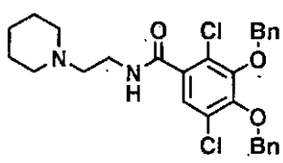


Fórmula 82

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

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

Cadena lateral (j)



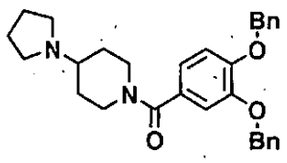
Fórmula 83

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

CC0942

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

Cadena lateral (k)

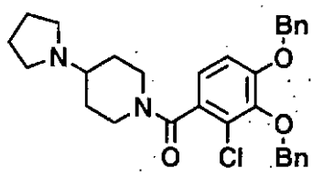


Fórmula 84

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

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

Cadena lateral (l)

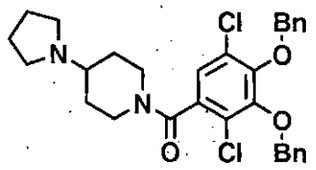


Fórmula 85

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ(delta): 1.45-1.70 (4H, m), 1.80 (4H, bs), 2.12-2.30 (1H, m), 2.83-3.10 (1H, m), 2.57 (4H, bs), 2.83-3.10 (2H, m), 4.55-4,72 (1H, m), 6.85-6.92 (2H, m), 7.23-7.70 (10H, m).

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

Cadena lateral (m)



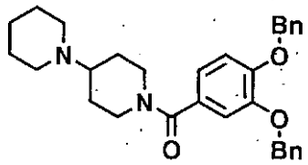
Fórmula 86

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

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

C00913

Cadena lateral (n)



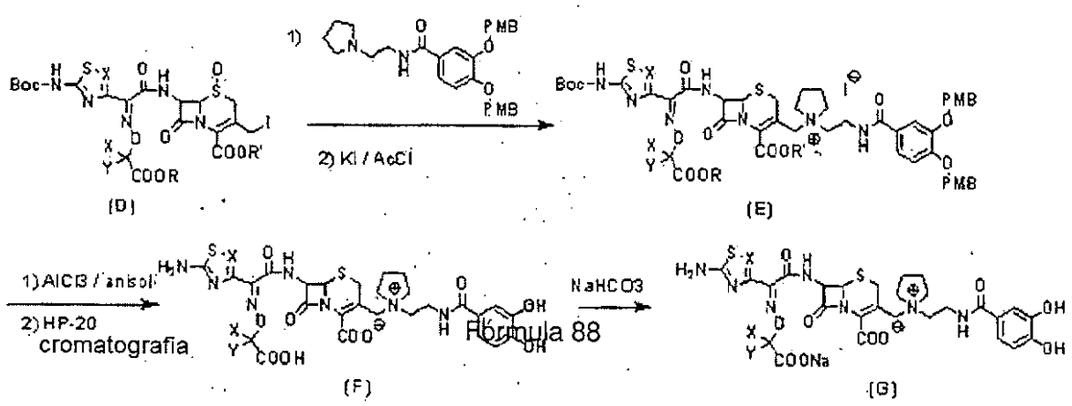
Fórmula 87

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

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

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

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



Fórmula 88

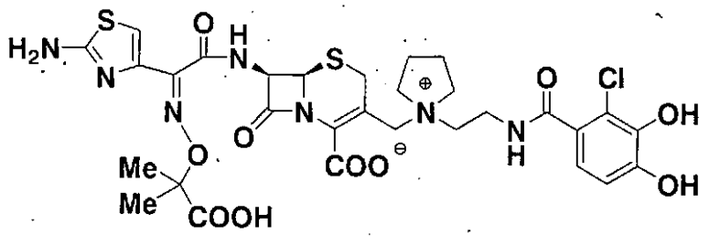
Cefem (D), que es una materia prima obtenida por un método conocido, se disuelve en DMF (5 V) y a continuación una amina (equivalente molar) de la cadena lateral (a)-(n), mostrado arriba, se añade, seguido por agitación a temperatura ambiente durante varias horas. Después de enfriado con hielo, se añaden yoduro de potasio (7 equivalentes) y cloruro de acetilo (5 equivalentes), posteriormente se agita durante 1 hora. A salmuera 5% (50 V) que contiene tiosulfato de sodio se agrega lentamente con

agitación. El depósito precipitado se filtra y luego se lava con agua, seguido de liofilización. La materia seca (E) se disuelve en cloruro de metileno (20 V) y nitrometano (10 V), seguido de agregar, a temperatura ambiente, anisol (10 equivalentes) y a continuación solución cloruro de aluminio/nitrometano 2M (10 equivalentes), posteriormente se agita durante 1 hora. Después de reaccionar, la mezcla de reacción se vierte en ácido clorhídrico/acetonitrilo/éter isopropílico 1M frío (3/1/5). La capa acuosa se separa, se somete en cromatografía en columna HP-20 y luego se purifica. Después se eluye con acetonitrilo/agua, el eluato se concentra en vacío y después se liofiliza para obtener el objetivo (F). Según sea necesario, el compuesto (F) deseado se disuelve en solución de carbonato hidrógeno de sodio y después se somete en cromatografía en columna HP-20. Fracciones eluidas se concentran y luego se liofilizan para producir sal sódica (G).

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

EJEMPLO 12

Compuesto (I-12)



Fórmula 89

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

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

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

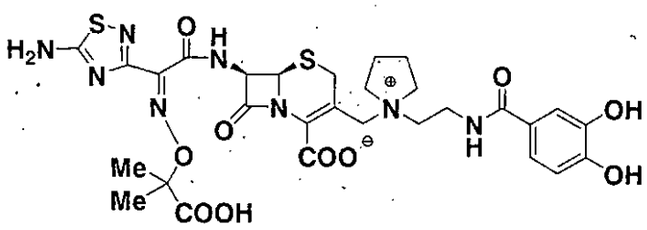
Análisis elemental para $C_{30}H_{34}ClN_7O_{10}S_2 \bullet 3.8H_2O$

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

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

EJEMPLO 13

Compuesto (I-13)



Fórmula 90

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ(delta): 1.40 (3H, s), 1.41 (3H, s), 1.72-2.10 (4H, m), 3.05-3.80 (10H, m), 3.85,5.02 (2H, ABq, J = 9.9 Hz), 5.09 (1H, d, J = 3.9 Hz), 5.67 (1H, dd, J = 3.9, 6.5 Hz), 6.72 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.14 (1H, d, J = 6 Hz), 7.23 (1H, s).

LC/EM (ES +): 719 (M+H+)

IR (KBr) cm^{-1}: 3301, 1777, 1599, 1514, 1464

Análisis elemental para $C_{29}H_{34}ClN_8O_{10}S_2 \bullet 3.9H_2O$

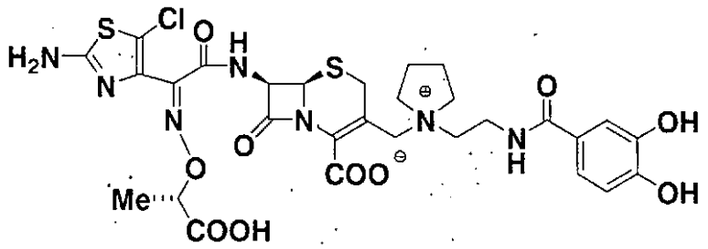
Calculado: C, 44.15; H, 5.51; N, 14.05; S, 8.18 (%)

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

000346

EJEMPLO 14

Compuesto (I-14)



Fórmula 91

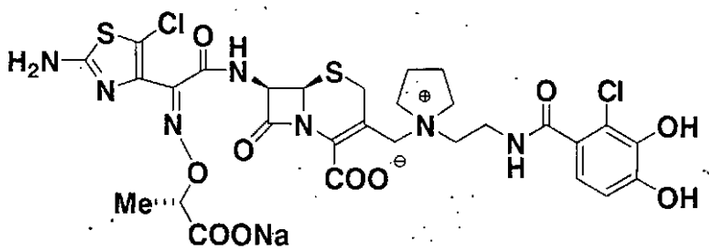
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ(delta): 1.43(3H, d, J = 5.1 Hz), 1.84-2.16 (4H, m), 3.20-5.10 (13H, m), 5.14 (1H, d, J = 3.9 Hz), 5.74 (1H, dd, J = 3.9, 6.3 Hz), 6.78 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.21 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.31 (1H, s).

LC/EM (ES +): 738 (M+H+)

IR (KBr) cm^{-1}: 3301, 1778, 1599, 1542, 1512

EJEMPLO 15

Compuesto (I-15)



Fórmula 92

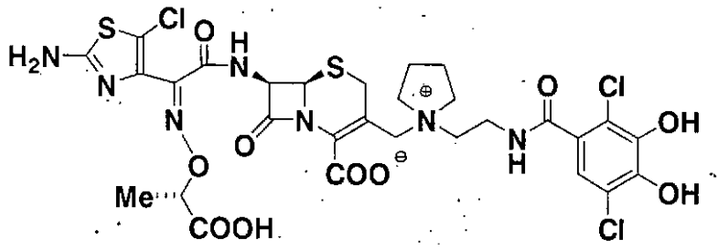
LC/EM (ES +): 772 (M+H+)

IR (KBr) cm^{-1}: 3292, 1771, 1589, 1537, 1473

000347

EJEMPLO 16

Compuesto (I-16)



Fórmula 93

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

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

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

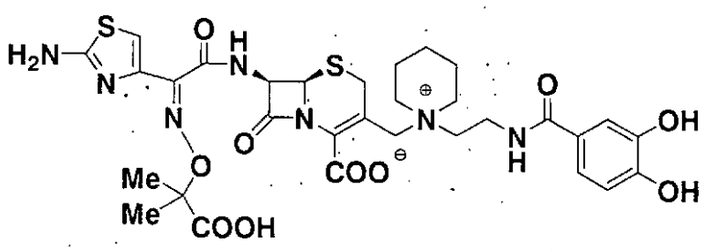
Análisis elemental para $C_{29}H_{30}Cl_3N_7O_{10}S_2 \bullet 2.4H_2O$

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

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

EJEMPLO 17

Compuesto (I-17)



Fórmula 94

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ(delta): 1.46 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.50-1.99 (6H, m), 2.80-3.93 (10H, m), 3.97, 5.01 (2H, ABq, J = 14.4 Hz), 5.18 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.75 (1H,

000348

dd, J = 4.8, 7.8 Hz), 6.74 (1H, s), 6.79 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.21 (iH, d, J = 8.1 Hz), 7.30 (3H, s), 8.52 (1H, bs).

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

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

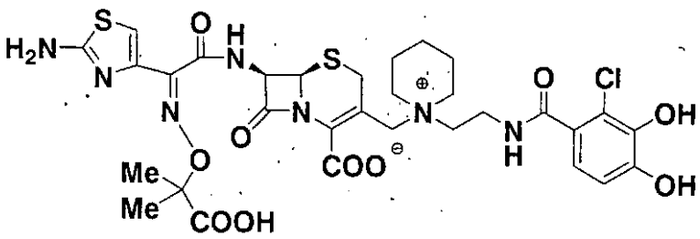
Análisis elemental para $C_{31}H_{37}N_7O_{10}S_2 \bullet 4.5H_2O$

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

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

EJEMPLO 18

Compuesto (I-18)



Fórmula 95

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

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

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

Análisis elemental para $C_{31}H_{36}ClN_7O_{10}S_2 \bullet 8H_2O$

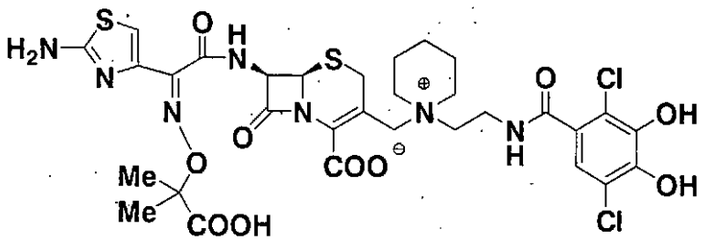
Calculado: C, 41.07; H, 6.54; N, 10.37; S, 6.75 (%)

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

000349

EJEMPLO 19

Compuesto (I-19)



Fórmula 96

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

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

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

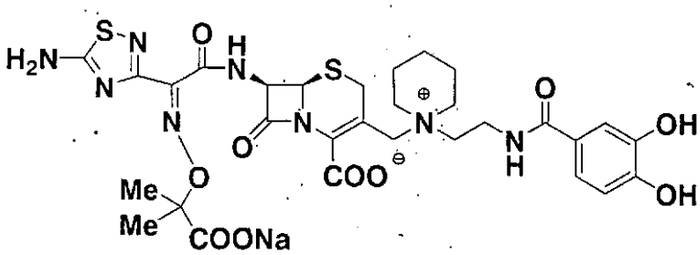
Análisis elemental para $C_{31}H_{35}Cl_2N_7O_{10}S_2$•5.0$H_2O$

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

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

EJEMPLO 20

Compuesto (I-20)



Fórmula 97

^{1}H-RMN (D_2O) δ(delta): 1.36 (6H, S), 1.50-1.91 (6H, m), 2.92-4.06 (13H, m),

000950

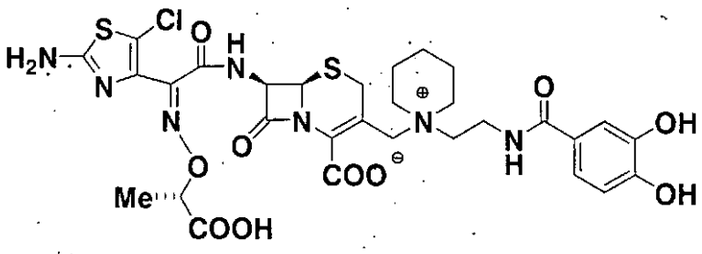
4.58-4.80 (1H, m), 5.21 (1H, d, J = 3.9 Hz), 5.72 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.58 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.04 (2H, bs).

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

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

EJEMPLO 21

Compuesto (I-21)



Fórmula 98

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

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

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

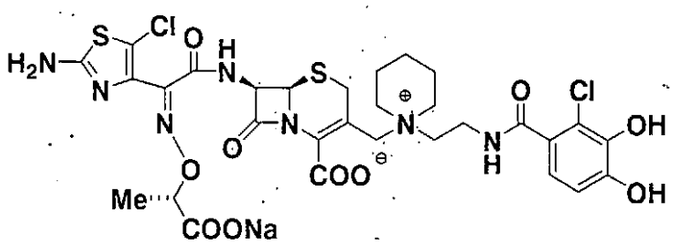
Análisis elemental para $C_{30}H_{34}ClN_7O_{10}S_2 \cdot 3.8H_2O$

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

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

EJEMPLO 22

Compuesto (I-22)



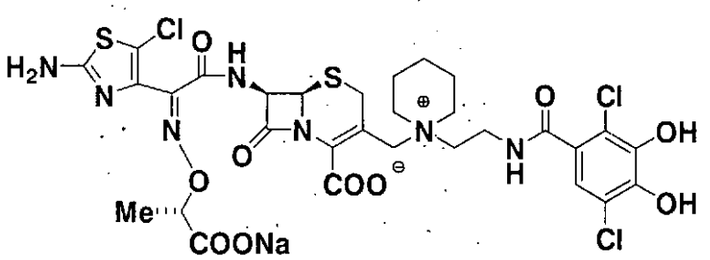
Fórmula 99

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

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

EJEMPLO 23

Compuesto (I-23)



Fórmula 100

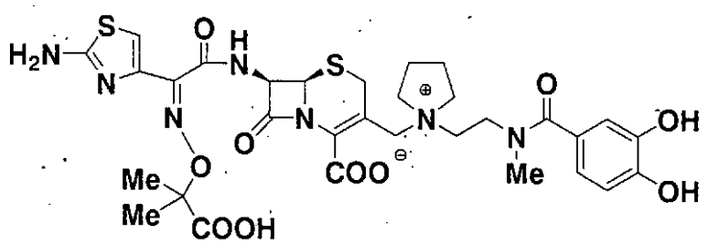
^{1}H-RMN (D_2O) δ(delta): 1.11 (3H, d, J = 7.2 Hz), 1.03-1.74 (6H, m), 2.82-3.38 (11H, m), 4.20-4.60 (2H, m), 5.00 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.54 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.63 (1H, s).

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

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

EJEMPLO 24

Compuesto (I-24)



Fórmula 101

^{1}H-RMN (DMSO-d_6 + CD_3OD) δ(delta): 1.45 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.83-2.21 (4H, m), 3.00 (3H, s), 3.25-3.97 (10H, m), 4.01, 4.96 (2H, Abq, J = 13.5 Hz), 5.14 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.74 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.72-6.80 (3H, m), 6.87 (1H, s).

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

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

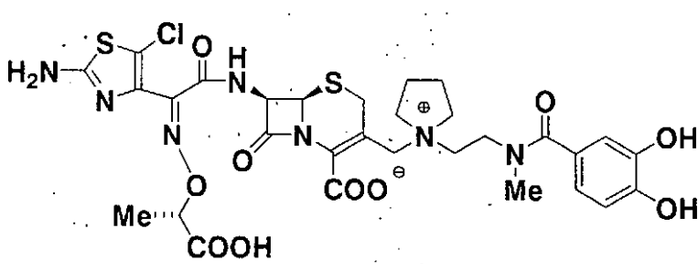
Análisis elemental para $C_{31}H_{37}N_7O_{10}S_2 \cdot 3.4H_2O$

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

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

EJEMPLO 25

Compuesto (I-25)



Fórmula 102

^{1}H-RMN (DMSO-d_6 + CD_3OD) δ(delta): 1.42 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.52-2.21 (4H, m), 2.99 (3H, s), 3.09-4.00 (10H, m), 4.05, 4.90 (2H, ABq, J = 12 Hz), 4.60 (1H, q, J =

6.9 Hz), 5.12 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.75 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.70-6.98 (3H, m).

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

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

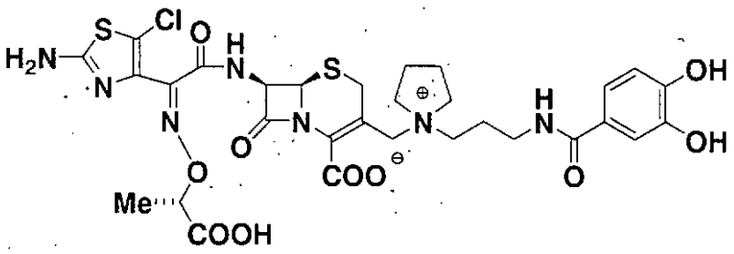
Análisis elemental para $C_{30}H_{34}ClN_7O_{10}S_2 \cdot 1.9H_2O$

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

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

EJEMPLO 26

Compuesto (I-26)



Fórmula 103

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

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

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

Análisis elemental para $C_{30}H_{39}ClN_7O_{10}S_2 \cdot 2.5H_2O$

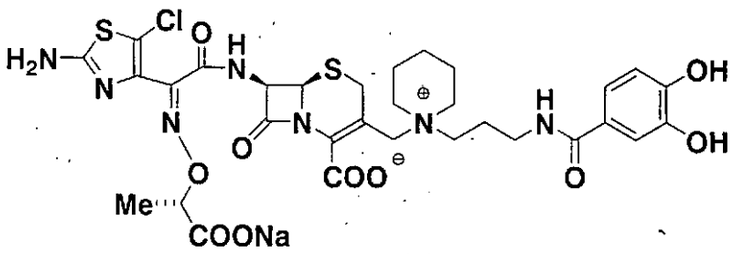
Calculado: C, 45.10; H, 4.90; Cl, 4.59; N, 12.59 (%)

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

000954

EJEMPLO 27

Compuesto (I-27)



Fórmula 104

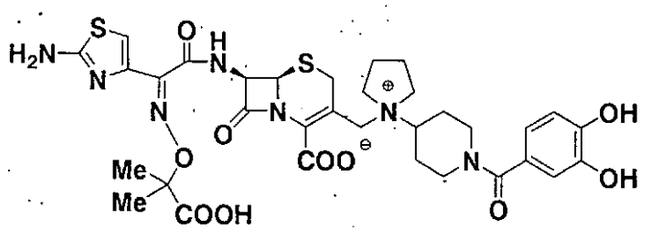
^{1}H-RMN (D_2O) δ(delta): 1.29 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.33-1.97 (8H, m), 2.88-3.90 (11H, m), 4.38-4.67 (2H, m), 4.76 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.50 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.65 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.98-7.17 (2H, m).

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

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

EJEMPLO 28

Compuesto (I-28)



Fórmula 105

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

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

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

000355

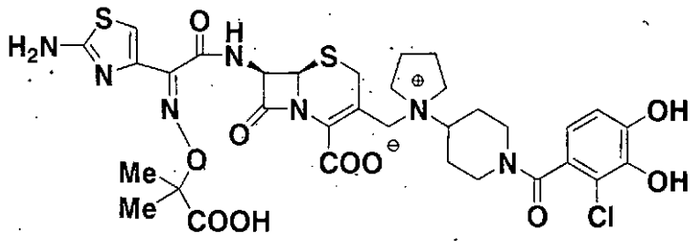
Análisis elemental para $C_{33}H_{39}N_7O_{10}S_2 \cdot 3.5H_2O$

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

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

EJEMPLO 29

Compuesto (I-29)



Fórmula 106

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

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

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

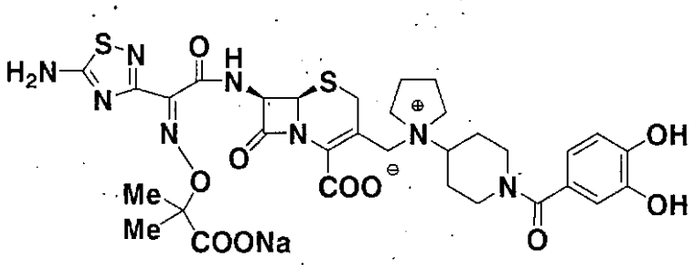
Análisis elemental para $C_{33}H_{38}ClN_7O_{10}S_2 \cdot 4.8H_2O$

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

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

EJEMPLO 30

Compuesto (I-30)



000356

Fórmula 107

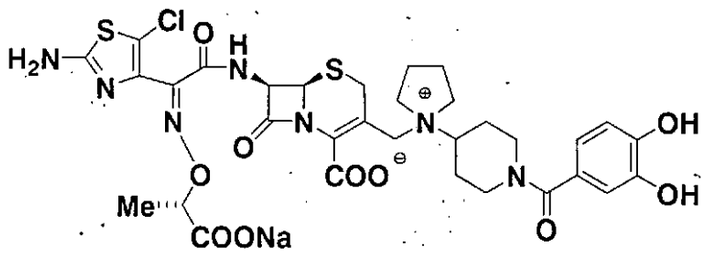
^{1}H-RMN (D_2O) δ(delta): 1.34 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.52-2.29 (8H, m), 2.68-3.80 (11H, m), 3.88, 4.53 (2H, ABq, J = 13.8 Hz), 5.17 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.71 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.60-6.82 (3H, m).

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

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

EJEMPLO 31

Compuesto (I-31)



Fórmula 108

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

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

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

Análisis elemental para $C_{32}H_{35}ClN_7O_{10}S_2Na \cdot 7.5H_2O$;

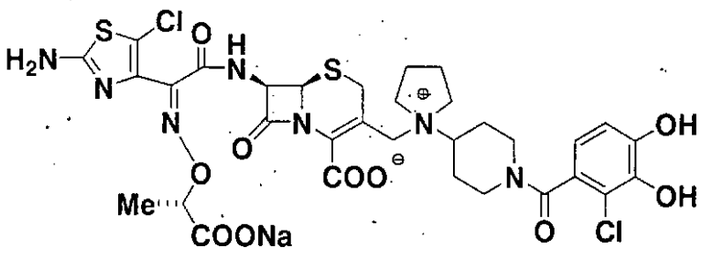
Calculado: C, 41.33; H, 5.86; Cl, 3.53; N, 10.31 (%);

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

000357

EJEMPLO 32

Compuesto (I-32)



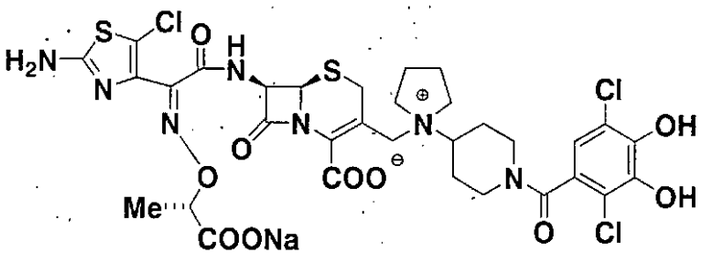
Fórmula 109

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

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

EJEMPLO 33

Compuesto (I-33)



Fórmula 110

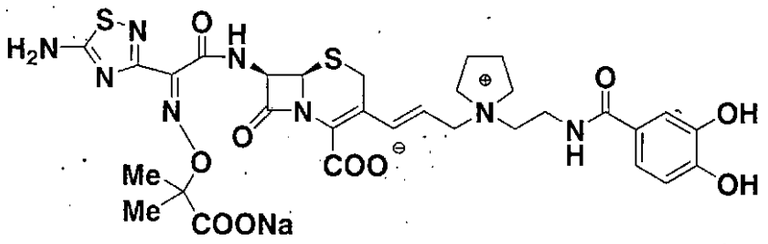
LC/EM (ES +): 845 (M+H+)

IR (KBr) cm^{-1}: 3315, 1769, 1597, 1540.

000358

EJEMPLO 34

Compuesto (I-34)



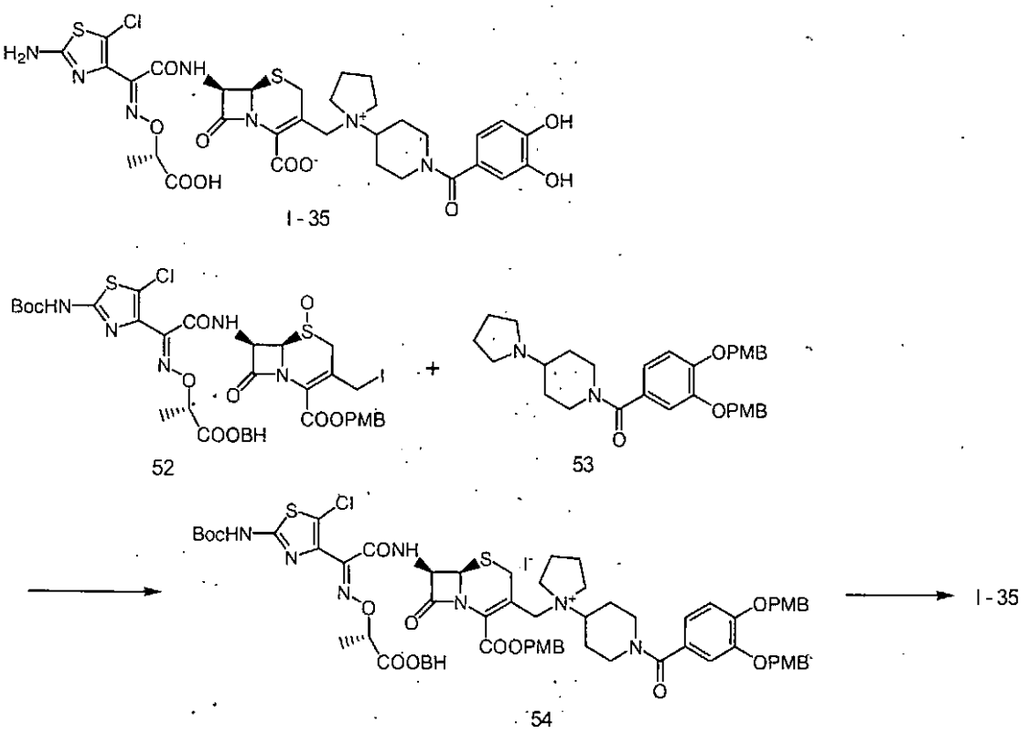
Fórmula 111

LC/EM (ES +): 745 ($M+H^+$)

IR (KBr) cm^{-1}: 3305, 1770, 1673, 1589, 1521

EJEMPLO 35

Síntesis del compuesto (I-35)



Fórmula 112

C00959

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

Compuesto 52 (3.65 g, 3.58 mmol) y el compuesto 53 (1.90 g, 3.58 mmol) se disuelven en dimetilformamida (10 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. A la solución de reacción se añade DMF (30 ml), posteriormente se enfría a -40°C y, después se añade yoduro de potasio (4.16 g, 25.06 mmol) seguido de AcCl (1.022 ml, 14.32 mmol). Después de agitar durante 1 hora con enfriamiento con hielo, la solución de reacción se vierte a la solución mezcla de acetato de etilo y solución acuosa $NaHSO_3$. La capa orgánica se separa, se lava con agua, se seca, y después se evapora para producir el compuesto 54 como un polvo. El compuesto 54 resultante se usa para la siguiente reacción sin purificación.

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

Compuesto 54 (3.58 mmol) se disuelve en cloruro de metileno (20 ml) y anisol (3.9 ml), seguido de un enfriamiento a -30°C. Solución 2M de $AlCl_3$-nitrometano (17.9 ml, 35.8 mmol) se añadió a continuación, posteriormente se agita durante 30 minutos. A la solución de reacción después se añade i-Pr_2O (40 ml), seguido por el ácido clorhídrico 2M, luego de agitar durante 5 minutos. Como resultado, depósito de grasa precipita. La solución sobrenadante se separa por decantación, y luego ácido clorhídrico diluido y MeCN se añaden al depósito para disolverse. Resina HP-20SS se añadió a la solución, seguido por la concentración, y después se somete a cromatografía de columna HP-20SS, luego se eluye con agua-acetonitrilo. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentran *in vacuo*, y después se liofiliza para producir el compuesto (I-35) en forma de polvo (180 mg, 6% de rendimiento).

Compuesto (I-35)

^{1}H-RMN (D_2O) δ (delta): 1.43 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.60-2.19 (8H, m), 2.80-3.62 (9H, m), 3.42, 3.75 (2H, Abq, J = 15.6 Hz), 3.95, 4.98 (2H, ABq, J = 12.9 Hz), 4.61

CC0930

(1H, q, J = 7.2 Hz), 5.14 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.71 (1H, dd, J = 4.8, 8.4 Hz), 6.45 (1H, m), 6.71 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.86 (1H, s), 7.43 (2H, bs), 9.32-9.68 (3H, m).

EM (ESI): 778^+ $(M+H)^+$

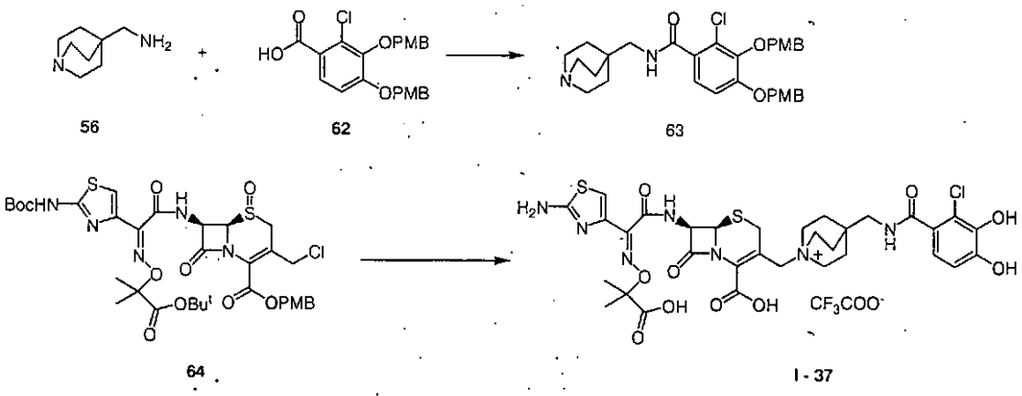
Análisis elemental para $C_{32}H_{36}N_7O_{10}S_2Cl_1 \cdot 5.5H_2O$

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

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

EJEMPLO 37

Síntesis del compuesto (I-37)



Fórmula 113

Etapa (1): Compuesto 62 → compuesto 63

A una solución de compuesto 62 (1.72 g, 4.0 mmol) en dimetilformamida (7 ml), bajo enfriamiento con hielo con agitación, se añade 1-hidroxibenzotriazol (595 mg, 4.40 mmol) y sal de ácido clorhídrico etildimetilaminopropilcarbodiimida (843 mg, 4.40 mmol). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, la solución de reacción se enfría con hielo nuevamente, una solución del compuesto 56 (1.03 g, 7.37 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se añade alrededor de 5 minutos. Después de la agitación a la misma temperatura durante 4 horas, el solvente se evapora bajo presión reducida. El residuo se vierte en agua helada (30 ml), y después se ajusta el pH a 10 con

20% de solución de carbonato de sodio acuoso. La precipitación se filtra, y después se seca *in vacuo* para producir el compuesto 63 (1.99 g, 90% de rendimiento).

Compuesto 63

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

Etapa (2): Compuesto 64 → compuesto (I-37)

A una solución del compuesto 64 (637 mg, 0.8 mmol) en dimetilformamida (2.0 ml) se añade compuesto 63 (507 mg, 0.92 mmol) y bromuro de sodio (165 mg, 1.6 mmol) bajo enfriamiento con hielo. La solución de reacción se agita durante 3 horas en un baño de agua a 15°C y a continuación dimetilformamida (4 ml) se añade, y posteriormente se enfría a -40°C. A -40°C tribromuro de fósforo, (151 µl, 1.6 mmol) después se añade, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. La solución de reacción se vierte en un 5% de salmuera (100 ml), luego de agitar durante 15 minutos, y después la precipitación se filtra. El residuo del filtro después se seca *in vacuo* para obtener un sólido de color pardo claro. Una solución de este sólido en cloruro de metileno (4 ml) se añadió a una solución de TFA (7.0 ml) con anisol (746 ml) bajo enfriamiento con hielo con agitación. Esta solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas, y luego TFA se evapora a presión reducida, mientras que mantiene la temperatura del baño de agua a 25°C o menos. El residuo se añade en diisopropiléter (80 ml) bajo enfriamiento con hielo, con agitación, seguido de filtración de la precipitación. El residuo se concentran *in vacuo* para producir el compuesto (I-37) (808 mg, el 69% de rendimiento) en forma de polvo.

Compuesto (I-37)

^{1}H-RMN (D_2O) δ (delta): 1.48 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.95 (6H, brs), 3.32-3.51

000932

(9H, m), 3.88 (2H, m), 4.60 (1H, d, J = 13.5 Hz), 5.35 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.86 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.73 (1H, d, J = 8.4 Hz).

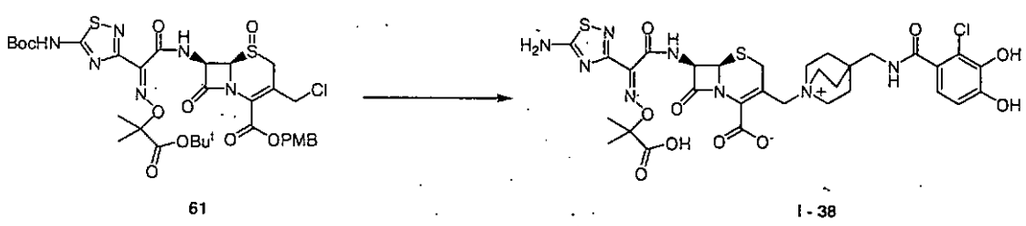
Análisis elemental para $C_{30}H_{37}ClF_3N_7O_{12}S_2 \bullet 4.0\ H_2O \bullet 0.4CF_3COOH \bullet 0.3(C_3H_7OC_3H_7)$.

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

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

EJEMPLO 38

Síntesis del compuesto (I-38)



Fórmula 114

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

A una solución del compuesto 61 (675 mg, 0.8 mmol) en dimetilformamida (2.0 ml) se añade el compuesto 63 (485 mg, 0.88 mmol) y bromuro de sodio (165 mg, 1.6 mmol) bajo enfriamiento con hielo. La solución de reacción se agita durante 3 horas en un baño de agua a 15°C, y después dimetilformamida (4 ml) se añade al mismo, y posteriormente se enfría a -40°C. A -40°C tribromuro de fósforo, (151 µl, 1.6 mmol) después se añade a esto, seguido por agitación a la misma temperatura durante 1 hora. La solución de reacción se vierte en un 5% de salmuera (100 ml), después se agita durante 15 minutos, y luego la precipitación se filtra. El residuo del filtro se seca *in vacuo* para producir un sólido de color pardo claro. Una solución de este sólido en cloruro de metileno (4 ml) se añade a una solución de TFA (7.0 ml) con anisol (738 µl, 6.76 mmol) bajo enfriamiento con hielo con agitación. Esta solución de reacción se agita a

temperatura ambiente durante 1.5 horas, y luego TFA se evapora bajo presión reducida, mientras se mantiene la temperatura del baño de agua a 25°C o menos. El residuo se añade en diisopropiléter (80 ml) bajo enfriamiento con hielo, con agitación, seguido de filtración de la precipitación. Este sólido se seca, se disuelve en carbonato ácido de sodio acuoso, y después se somete a cromatografía de columna de ODS, seguida de elución del compuesto deseado con agua-acetonitrilo. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentran *in vacuo*, y luego la solución concentrada se liofiliza para producir un polvo (264 mg). Este polvo se disuelve en agua/acetonitrilo/HCl 0.1M. HP20SS se añade a esto, se concentra y luego se somete a cromatografía de columna HP eluyendo el compuesto deseado con agua-acetonitrilo. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron *in vacuo*, y después la solución concentrada se liofiliza para producir el compuesto (I-38) (100 mg, 13% de rendimiento) en forma de polvo.

Compuesto (I-38)

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

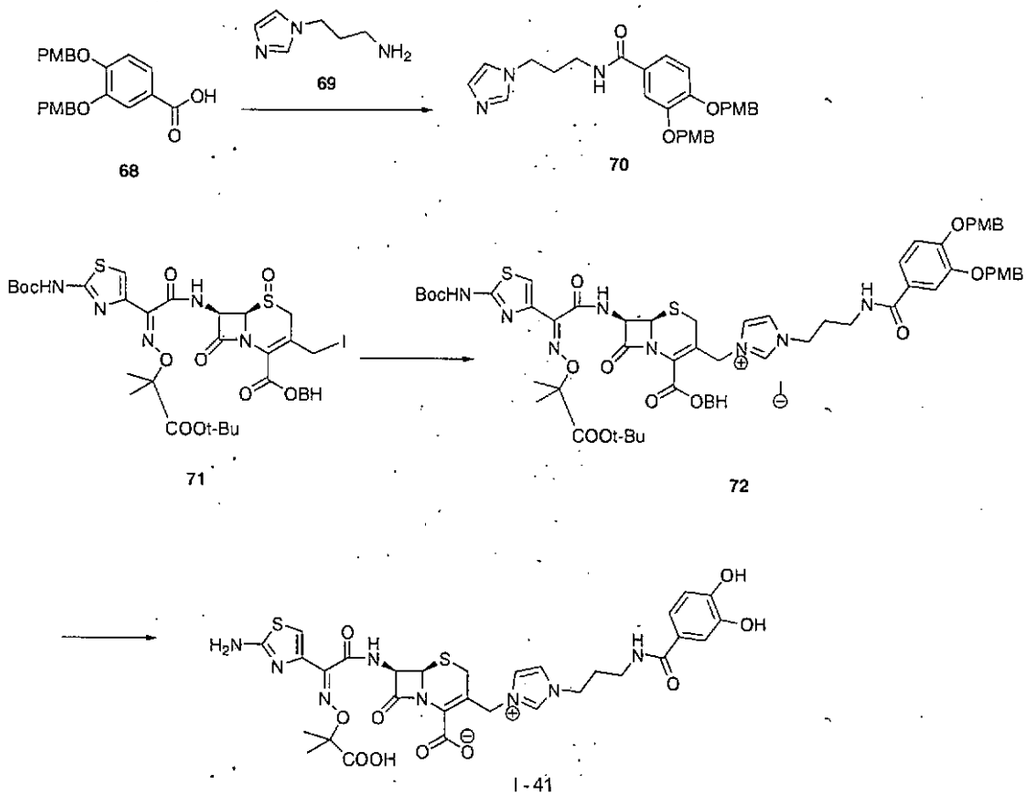
Análisis elemental para $C_{31}H_{35}ClN_8O_{10}S_2 \cdot 4.9\ H_2O$.

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

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

EJEMPLO 41

Síntesis del compuesto (I-41)



Fórmula 115

Etapa (1): Compuesto 68 → compuesto 70

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

Compuesto 70

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 2.09 (2H, m), 3.43 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.03 (2H, t, J = 6.9 Hz), 5.09 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.28 (1H, t, J = 6.5 Hz), 6.86-6.91 (5H, m), 6.96 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.31-7.36 (4H, m), 7.45-7.50 (2H, m).

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

Compuesto 71 (934 mg, 1.00 mmol) se disuelve en dimetilformamida (2 ml), y después se añade el compuesto 70 (0.48 ml, 4.00 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Se añade dimetilformamida (6 ml), y después la solución de reacción se enfrió a -40°C. Posteriormente, el yoduro de potasio (1.16 g, 7.00 mmol) y cloruro de acetilo (0.357 ml, 5.00 mmol) se añaden, y la mezcla se deja calentar hasta 0°C durante 1 hora y además agitación a 0°C durante 1 hora. Acetato de etilo y una solución acuosa $NaHSO_4$ se añade. La capa orgánica se lava con agua, se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y después se concentra *in vacuo* para producir compuesto 72 en forma de polvo.

El compuesto 72 crudo descrito anteriormente (1.42 g) se disuelve en cloruro de metileno (15 ml) y anisol (1.1 ml), y posteriormente se enfría a -25 ° C. Se añade solución 2M de $AlCl_3$-nitrometano (5.0 ml), seguido por la agitación a temperatura entre -25°C y -5°C durante 1 hora. La solución de reacción se transfiere en una solución de HCl 1N-:MeCN (1:1) a 0°C. Diisopropiléter se añade, seguido por la separación, y extracción. A la capa acuosa se añade resina HP-20SS, y después acetonitrilo se evapora bajo presión reducida. La solución mezclada se somete a cromatografía de columna HP-20SS eluyendo el compuesto deseado con acetonitrilo-agua. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se colectan, y después se concentran *in vacuo*. La solución concentrada se liofiliza para proporcionar el compuesto (I-41) como un polvo (470 mg, el 60% de rendimiento).

Compuesto (I-41)

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

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

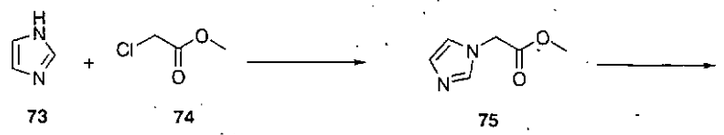
Análisis elemental para $C_{30}H_{32}N_8O_{10}S_2 \cdot 3.0H_2O$.

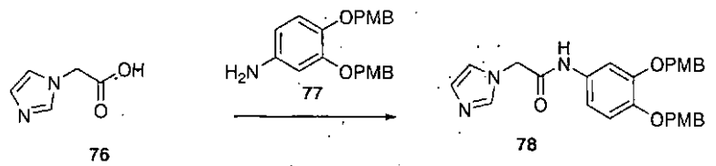
Calculado: C, 45.88; H, 4.78; N, 14.55; S, 8.44 (%).

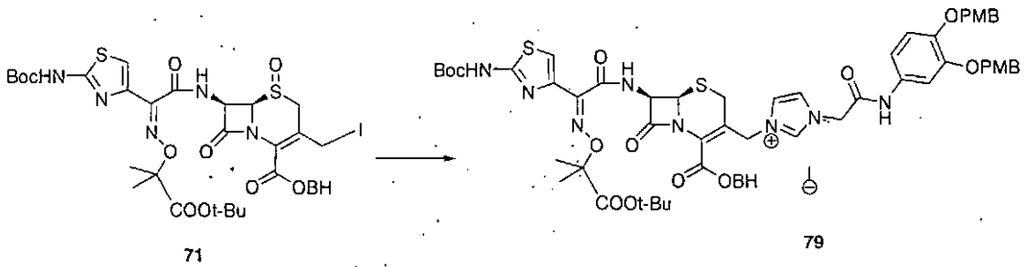
Encontrado: C, 46.03; H, 4.89; N, 14.31; S, 8.19 (%).

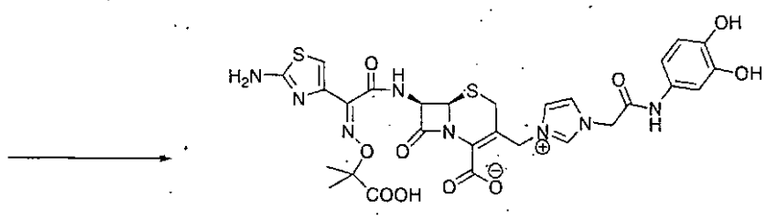
EJEMPLO 42

Síntesis del compuesto (I-42)









000367

Fórmula 116

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

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

Al compuesto 75 (3.28 g, 23.4 mmol) se añade agua (10 ml), seguido por calentamiento a reflujo durante 5 horas. La solución de reacción se concentra, seguido por la adición de metanol al mismo, y después la filtración produce el compuesto 76 (3.28 g).

Compuesto 76

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

Etapa (2): Compuesto 76 + compuesto 77 → compuesto 78

Al compuesto 76 (126 mg, 1.0 mmol) se añade diclorometano (4 ml), compuesto 77 (365 mg, 1.00 mmol), y WSCD•HCl (249 mg, 1.30 mmol), seguido de agitación a 0°C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 1 hora. Dimetilformamida (2 ml) se añade, posteriormente se agita durante 1 hora, y después se concentra *in vacuo* para evaporar el diclorometano. Dimetilformamida (2 ml) se añade, y después se deja reposar durante 3 días. Diclorometano y agua después se añaden. La capa orgánica se lava con agua, se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de

000263

magnesio, y después se filtra para producir el compuesto 78 (390 mg, 58% de rendimiento, potencia 70%).

Etapa (3): Compuesto 71 + compuesto 78 → compuesto 79 → compuesto (I-42)

Compuesto 71 (538 mg, 0.58 mmol) se disuelve en dimetilformamida (2 ml), y después el compuesto 78 (390 mg, 0.58 mmol, 70% potencia) se añade a esto, seguido de agitación a 0°C durante 2 horas y después a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añade dimetilformamida (6 ml), y después la solución de reacción se enfría a -40°C. Posteriormente, se añade yoduro de potasio (670 mg, 4.04 mmol) y cloruro de acetilo (0.206 ml, 2.88 mmol), seguido por la agitación a -40°C durante 30 minutos y además a 0°C durante 1 hora. Se añade acetato de etilo y una solución acuosa $NaHSO_4$. La capa orgánica se lava con agua, se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y después se concentra *in vacuo* para producir compuesto 79 como un polvo.

El compuesto crudo 79 descrito anteriormente se disuelve en cloruro de metileno (10 ml) y anisol (0.63 ml), seguido de un enfriamiento a -30 ° C. Se añade solución 2M $AlCl_3$-nitrometano (2.89 ml) a esto, posteriormente la agitación a temperatura entre -30°C y -10°C durante 1 hora. La solución de reacción se transfiere a una solución de HCl 1N:MeCN (1:1) a 0ºC. Se añade diisopropiléter, y después la solución se separa. Resina HP-20SS se añade a la capa acuosa, y después acetonitrilo se evapora bajo presión reducida. La solución mezclada se somete a cromatografía de columna HP-20SS, después de la elución del compuesto deseado con acetonitrilo-agua. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se colectan, y después se concentran *in vacuo*. La solución concentrada se liofiliza para producir el compuesto (I-42) como un polvo (70 mg, 17% de rendimiento).

Compuesto (I-42).

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

EM (ESI): 701^+ $(M+H)^+$.

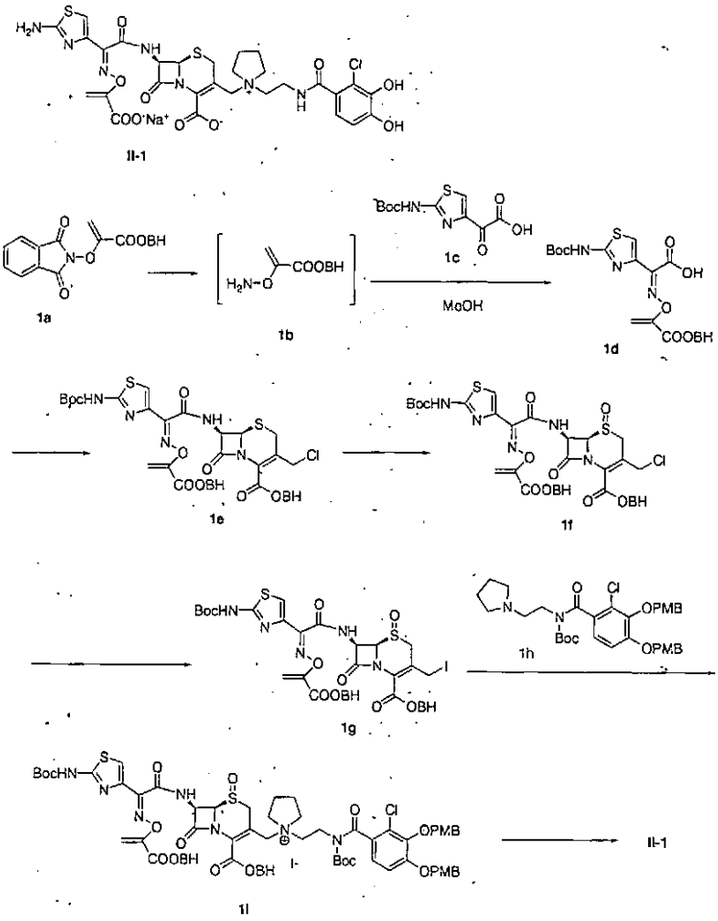
Análisis elemental para $C_{28}H_{28}N_8O_{10}S_2 \bullet 4.4H_2O$.

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

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

EJEMPLO 43

Síntesis del compuesto (II-1)



CU0579

Fórmula 117

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

Compuesto 1a (3 g, 7.51 mmol) se disuelve en cloruro de metileno (30 ml), seguido por enfriamiento a -30°C, y después metilhidrazina (0.402 ml, 7.51 mmol) se añade a esto, posteriormente la agitación durante 40 minutos. La solución de reacción se filtra, y después al filtrado se añade metanol (15 ml), seguido por el compuesto 1c (2.045 g, 7.51 mmol), posteriormente se agita. La solución de reacción se concentró *in vacuo*, y después el residuo se purifica agua, seguida por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lava con agua purificada, se lava con salmuera saturada, y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El sulfato de magnesio se remueve por filtración, y después se evapora el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto 1dc como una sustancia aceitosa color amarillo (3.96 g, 100% de rendimiento.).

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

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

Sal de ácido clorhídrico (3.41 g, 7.56 mmol) de 7-amino-3-clorometil-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo se suspende en acetato de etilo (40 ml), y después el compuesto 1d se añade a esto, y posteriormente se enfría a -40°C. A la solución de reacción se añade diclorofosfato de fenilo (1.356 ml, 9,08 mmol), y después se añade gota a gota N-metilmorfolina (2.459 ml, 22.69 mmol), seguido por agitación a -40°C. A la solución de reacción después se añade a la solución acuosa de ácido succínico al 10%. La capa orgánica se separa, se lava con carbonato ácido de sodio al 5% acuoso, se lava con agua purificada, y después se lava con salmuera saturada. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, y después sulfato de magnesio se elimina por filtración. El solvente se evapora bajo presión reducida, y después el residuo resultante se

purifica mediante cromatografía en gel de sílice para producir 1e como una sustancia aceitosa amarilla (3.65 g, 49% de rendimiento).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 7.46-7.20 (21H, m), 6.93 (1H, s), 6.92 (1H, s), 5.89 (1H, dd, J = 9.2, 5.0 Hz), 5.87 (1H, d, J = 1.8 Hz), 5.63 (1H, d, J = 1.8 Hz), 4.87 (1H, d, J = 5.0 Hz), 4.47 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.29 (1H, d, J = 11.1 Hz), 3.42 (1H, d, J = 18.5 Hz), 3.23 (1H, d, J = 18.8 Hz), 1.52 (9H, s).

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

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

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 7.49-7.26 (24H, m), 6.94 (1H, s), 6.89 (1H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.8, 4.7 Hz), 5.75 (1H, d, J = 2.0 Hz), 5.57 (1H, d, J = 2.0 Hz), 5.29 (1H, br s), 4.88 (1H, d, J = 12.4 Hz), 4.13-4.10 (1H, m), 3.37 (1H, d, J = 18.6 Hz), 2.81 (1H, d, J = 19.7 Hz), 1.52 (9H, s).

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

Compuesto 1f (2.67 g, 2.85 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (25 ml), y después se desgasifica bajo condición de campo de luz. Bajo atmósfera de nitrógeno, a la solución de reacción después se añade yoduro de potasio (1.28 g, 8.55 mmol), posteriormente se agita. A la solución de reacción después se añade una solución acuosa

del 4% sulfito ácido de sodio (25 ml), seguido por la extracción de la capa acuosa con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lava con agua purificada, se lava con salmuera saturada, y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El sulfato de magnesio se remueve por filtración, y después se evapora el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto 1g como una sustancia aceitosa amarilla.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 7.50-7.26 (36H, m), 6.98 (1H, s), 6.90 (1H, s), 6.12 (1H, dd, J = 9.5, 4.6 Hz), 5.73 (1H, d, J = 1.9 Hz), 5.54 (1H, d, J = 1.9 Hz), 5.28 (1H, br s), 4.74 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.10-4.04 (1H, m), 3.30 (1H, d, J = 17.2 Hz), 2.96 (1H, d, J = 18.1 Hz), 1.59-1.47 (9H, m).

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

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

Entonces, el compuesto 1i se disuelve en cloruro de metileno (15 ml), y posteriormente se enfría a -50°C. A la solución de reacción se añade después tribromuro de fósforo (0.189 ml, 2 mmol), seguido por agitación a -50°C durante 1 hora. Anisol (1.09 ml, 10 mmol) y 2 mol/l de solución de cloruro de aluminio/nitrometano (5 ml, 10 mmol) después se añade a esto, seguido por la agitación a 0°C. A la solución de reacción después se añade agua purificada (30 ml) y diisopropiléter (50 ml). A la solución de reacción se añade acetonitrilo y ácido clorhídrico 2N, y después la precipitación se disuelve, posteriormente la capa acuosa se separa. La capa orgánica se extrae con una solución mezclada de agua/acetonitrilo/ácido clorhídrico diluido, y después la capa acuosa

000373

combinada es resina HP20SS, seguida por la concentración. La suspensión concentrada se somete a cromatografía de columna HP20SS/ODS, posteriormente se eluye con agua-acetonitrilo. Una solución acuosa de hidróxido de sodio 0.2 N se utiliza por fracciones que contienen el compuesto deseado para obtener una sal de sodio, y después se concentra *in vacuo*. La solución concentrada se liofiliza para obtener el compuesto (II-1) como un polvo (245 mg, 32% de rendimiento).

EM (m+1) = 736.00

Análisis elemental para $C_{29}H_{29}Cl_1N_7O_{10}S_2Na_1(H_2O)4.5(NaHCO_3)_{1.1}$.

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

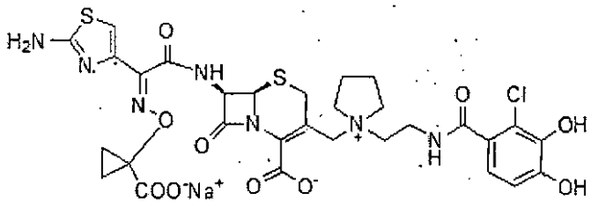
Encontrado: C, 38.56; H, 4.50; Cl, 4.55; N, 11.08; S, 7.19; Na, 5.38.

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

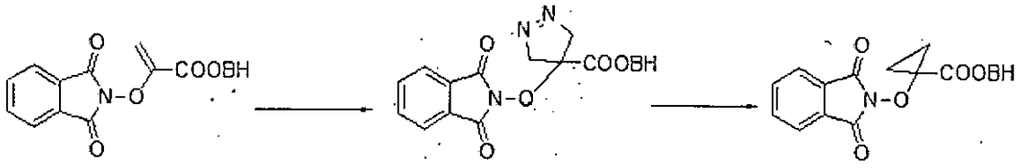
000374

EJEMPLO 44

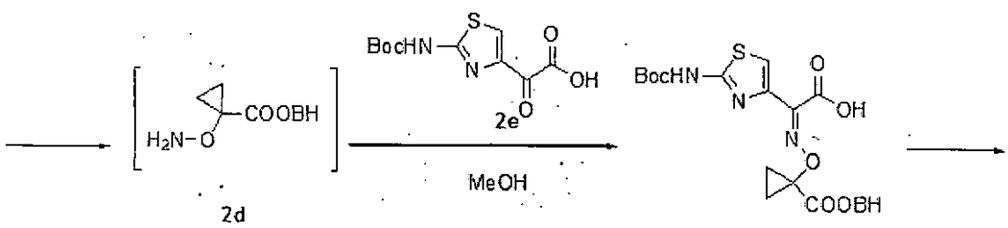
Síntesis del compuesto (II-2)



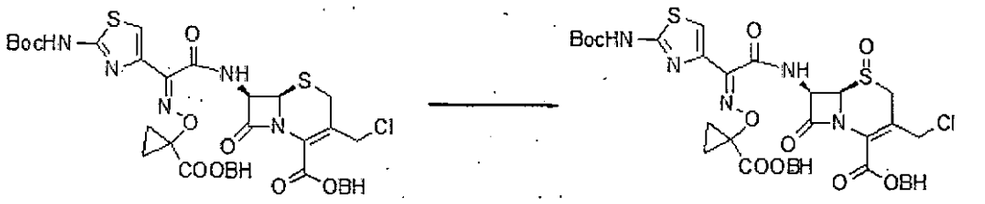
II-2



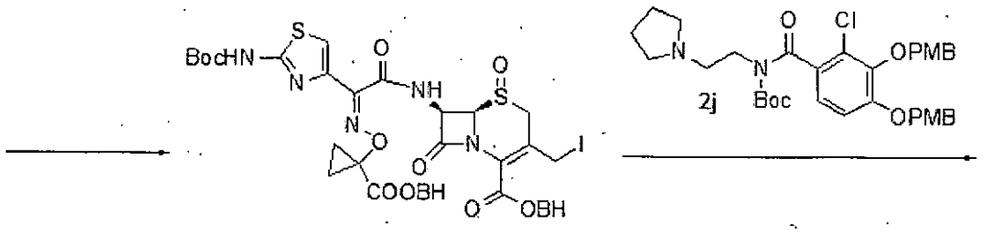
2a 2b 2c



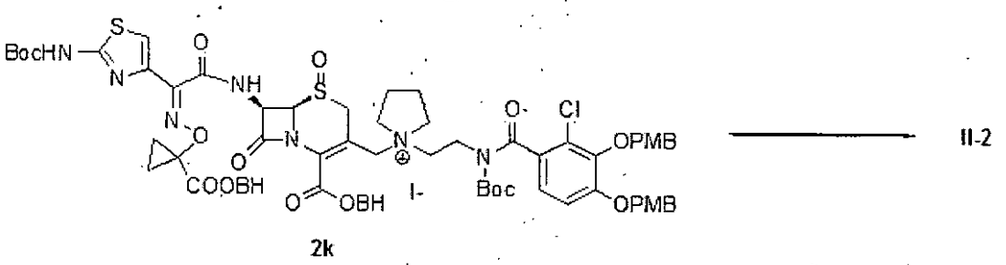
2d 2e MeOH 2f



2g 2h



2i 2j



2k II-2

000975

Fórmula 118

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

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

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

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

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ (delta): 7.85 (4H, s), 7.50-7.21 (10H, m), 6.86 (1H, s), 1.78 (2H, dd, J = 8.6, 5.4 Hz), 1.52 (2H, dd, J = 8.6, 5.4 Hz).

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

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

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 8.19 (1H, br s), 8.02 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.49-7.18 (27H, m), 6.97 (1H, s), 6.89 (1H, s), 5.98 (1H, dd, J = 9.1, 5.0 Hz), 5.02 (1H, d, J = 5.0 Hz), 4.52 (1H, d, J = 11.8 Hz), 4.32 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.48 (1H, d, J = 18.3 Hz), 3.23 (1H, d, J = 18.3 Hz), 1.75-1.54 (15H, m).

000376

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

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

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 8.32 (1H, br s), 7.86 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.49-7.20 (27H, m), 6.97 (1H, s), 6.91 (1H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.7, 4.5 Hz), 4.90 (1H, d, J = 13.4 Hz), 4.54 (1H, dd, J = 4.6, 1.3 Hz), 4.18 (1H, d, J = 12.3 Hz), 3.73 (1H, d, J = 18.5 Hz), 3.32 (1H, d, J = 18.6 Hz), 1.64-1.53 (15H, m).

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

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

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 8.36 (1H, br s), 7.86 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.50-7.10 (23H, m), 6.98 (1H, s), 6.90 (1H, s), 6.11 (1H, dd, J = 9.7, 4.9 Hz), 4.75 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.52 (1H, dd, J = 4.9, 1.1 Hz), 4.07 (1H, d, J = 9.5 Hz), 3.66 (1H, d, J = 18.8 Hz), 3.49 (1H, d, J = 18.8 Hz), 1.69-1.43 (15H, m).

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

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

EM (m+1) = 750.00

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

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

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

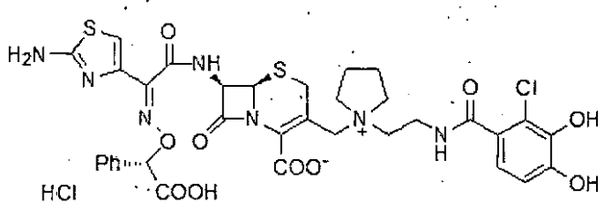
^{1}H-RMN (D_2O) δ (delta): 7.03 (1H, br s), 6.84-6.73 (2H, m), 5.84 (1H, d, J =

030977

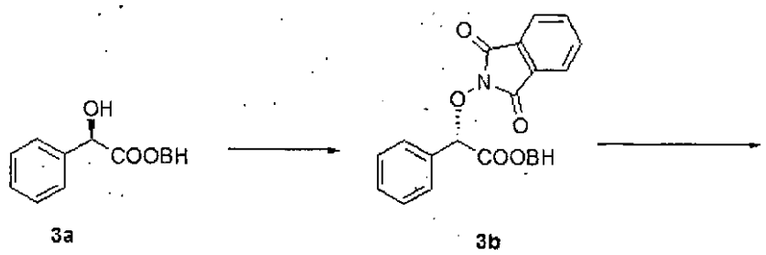
4.5 Hz), 5.34 (1H, d, J = 4.5 Hz), 4.76-4.71 (1H, m), 4.11 (1H, d, J = 13.3 Hz), 3.98-3.42 (11H, m), 2.31-2.05 (4H, m), 1.43-1.17 (4H, m).

EJEMPLO 45

Síntesis del compuesto (II-3)

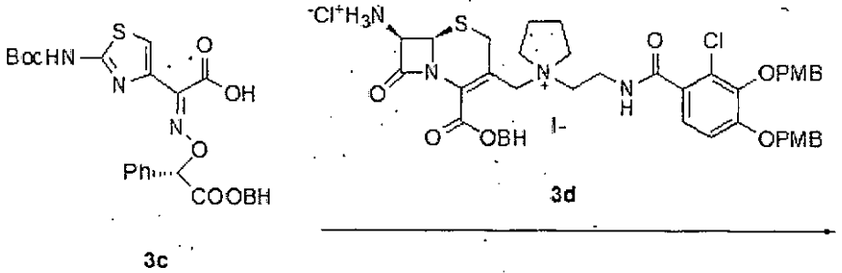


II-3



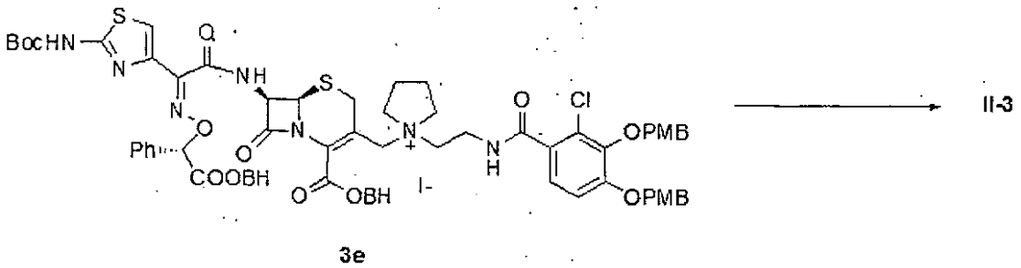
3a

3b



3c

3d



3e

II-3

Fórmula 119

Etapa (1): Compuesto 3a → Compuesto 3b

Compuesto 3a (18.6 g, 58.4 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (190 ml), y después N-hidroxiftalimida (11.44 g, 70.1 mmol) y trifenilfosfina (18.39 g, 70.1 mmol) se añade a esto. A la solución de reacción después se añade gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (13.63 ml, 70.1 mmol), posteriormente se agita a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentra *in vacuo*, y después al residuo resultante se añade metanol (300 ml), seguido de agitación a 0°C. El sólido precipitado se filtra y después se seca bajo presión reducida para proporcionar el compuesto 3b (8.70 g, 32% de rendimiento).

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

Etapa (2): Compuesto 3b → Compuesto (II-3)

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

Después el compuesto 3e se disuelve en cloruro de metileno (15 ml), y posteriormente se enfría a -30°C. Anisol (1.1 ml, 10 mmol) y 2 mol/l de solución de cloruro de aluminio/nitrometano (5 ml, 10 mmol) se añade, seguido por agitación a 0°C. A la solución de reacción después se añade agua purificada (30 ml) y diisopropiléter (50 ml).

000379

Acetonitrilo y ácido clorhídrico 2N se añade a la solución de reacción tratada para disolver la precipitación, después la capa acuosa se separa. La capa orgánica se extrae con una solución mezclada de agua purificada/acetonitrilo/ácido clorhídrico diluida, y después resina HP20SS se añade a las capas acuosas combinadas, seguido por la concentración. La suspensión concentrada se somete a cromatografía de columna HP20SS/ODS, subsecuentemente se eluye el compuesto deseado con ácido clorhídrico-acetonitrilo diluido acuoso, y después las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentran *in vacuo*. La solución concentrada se liofiliza para producir el compuesto (II-3) como un polvo (91 mg, 11% de rendimiento).

Análisis elemental para $C_{34}H_{34}ClN_7O_{10}S_2(H_2O)_4(HCl)_{1.5}$.

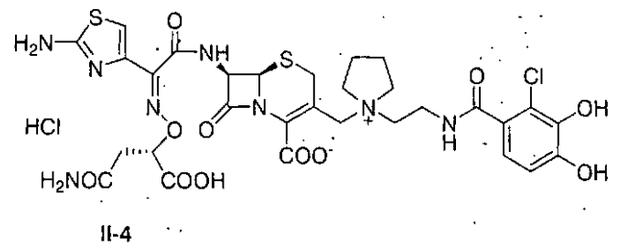
Calculado: C, 44.05; H, 4.73; Cl, 9.56; N, 10.58; S, 6.92.

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

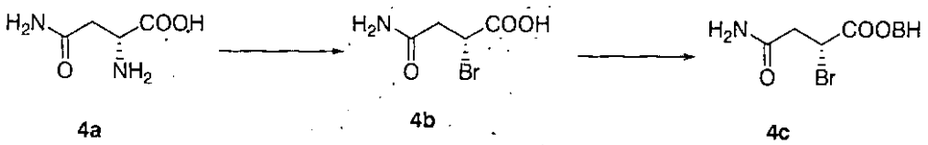
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ (delta): 10.20 (1H, br s), 9.64 (1H, d, J = 7.0 Hz), 8.53 (1H, br s), 7.51-7.36 (6H, m), 6.85-6.75 (3H, m), 5.94 (1H, dd, J = 8.0, 5.0 Hz), 5.58 (1H, s), 5.26 (1H, d, J = 5.0 Hz), 4.65 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.30 (1H, d, J = 14.3 Hz), 3.93 (1H, d, J = 16.6 Hz), 3.69-3.50 (9H, m),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

EJEMPLO 46

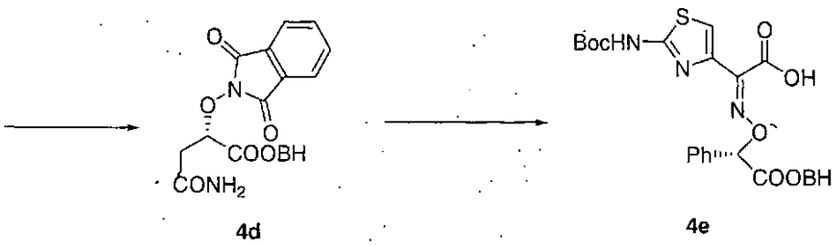
Síntesis del compuesto (II-4)



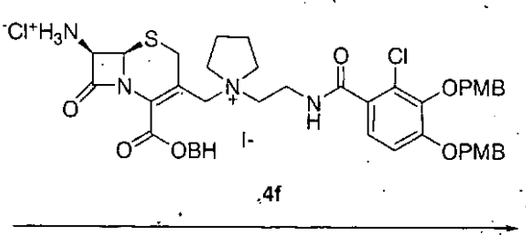
II-4



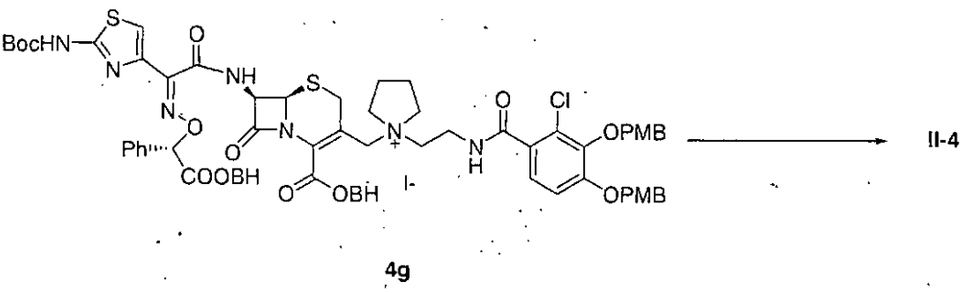
4a 4b 4c



4d 4e



4f



4g II-4

Fórmula 120

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

D-arginina 4a (10.42 g, 70 mmol) se disuelve en solución acuosa 2N de

000381

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

Compuesto 4b (5.88 g) se suspende en cloroformo (60 ml) y tetrahidrofurano (30 ml), difenildiazometano (6.12 g, 31.5 mmol), seguido por la agitación a temperatura ambiente durante dos horas y media. La solución de reacción se concentra *in vacuo*, y después acetato de etilo y carbonato ácido de sodio al 5% acuoso se añade, posteriormente que separa la capa orgánica. La capa orgánica se lava con agua purificada, se lava con salmuera saturada, y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El sulfato de magnesio se remueve por filtración, y después se evapora el solvente bajo presión reducida. El residuo resultante se somete a cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto 4c como una sustancia aceitosa (8.62 g, 79% de rendimiento).

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

Etapa (2): Compuesto 4c → Compuesto 4d

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

000382

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

Etapa (3): Compuesto 4d → Compuesto (II-4)

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

EM (m+1) = 781.03

Análisis elemental para $C_{30}H_{33}ClN_8O_{11}S_2(H_2O)_{3.8}(HCl)_{0.5}$.

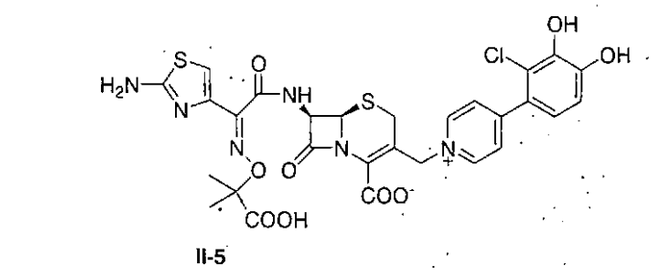
Calculado: C, 41.52; H, 4.77; Cl, 6.13; N, 12.91; S, 7.39.

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

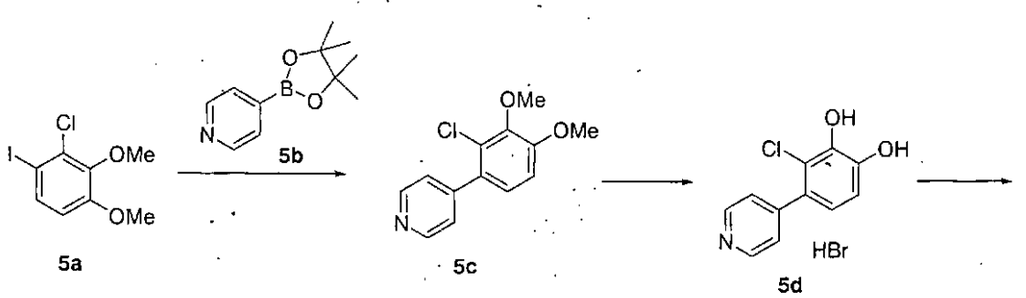
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ (delta): 10.23 (1H, br s), 9.47 (1H, d, J = 8.2 Hz), 9.34 (1H, br s), 8.45 (1H, br s), 7.42 (1H, br s), 7.29 (2H, s), 6.97 (1H, br s), 6.81-6.75 (3H, m), 5.78 (1H, dd, J = 8.2, 5.0 Hz), 5.19 (1H, d, J = 5.2 Hz), 5.00-4.87 (2H, m), 4.02 (1H, d, J = 13.1 Hz), 3.88 (1H, d, J = 17.1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

EJEMPLO 47

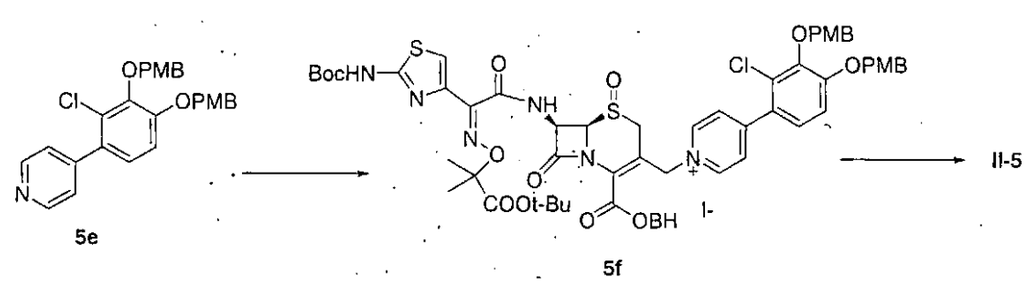
Síntesis del compuesto (II-5)



II-5



5a 5b 5c 5d



5e 5f II-5

Fórmula 121

Etapa (1): Compuesto 5a → Compuesto 5c

Compuesto 5a (Ref. Journal of Labelled Compound and Radiopharmaceuticals 45; 5; 2002; 371-378) (1194 mg, 4 mmol) se disuelve en 1,4-dioxano (10 ml). Después agua purificada (1 ml), Compuesto 5b (820 mg, 4 mmol), carbonato de potasio (1658 mg, 12 mmol), y tetraquistrifenilfosfina paladio (231 mg, 0.2 mmol) se añade a esto a su vez, seguido por calentamiento a reflujo. El agua purificada se añade a la solución de la reacción, seguida por la extracción de la capa acuosa con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua purificada, y después se lava con

000384

salmuera saturada. Después de la capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, el sulfato de magnesio se remueve por filtración, y después se evapora el solvente bajo presión reducida. Al residuo resultante se añade después diisopropiléter. Insolubles se filtran, se lavan con diisopropil éter, y después se secan *in vacuo* para producir el compuesto 5c (415 mg, 42% de rendimiento).

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

Etapa (2): Compuesto 5c → Compuesto 5d

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

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

Etapa (3): Compuesto 5d → Compuesto 5e

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

somete en cromatografía en gel de sílice para producir el compuesto 5e (276 mg, 55% de rendimiento).

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

Etapa (4): Compuesto 5e → Compuesto 5f → Compuesto (II-5)

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

EM (m+1) = 689.08

Análisis elemental para $C_{28}H_{25}ClN_6O_9S_2(H_2O)_{2.6}$.

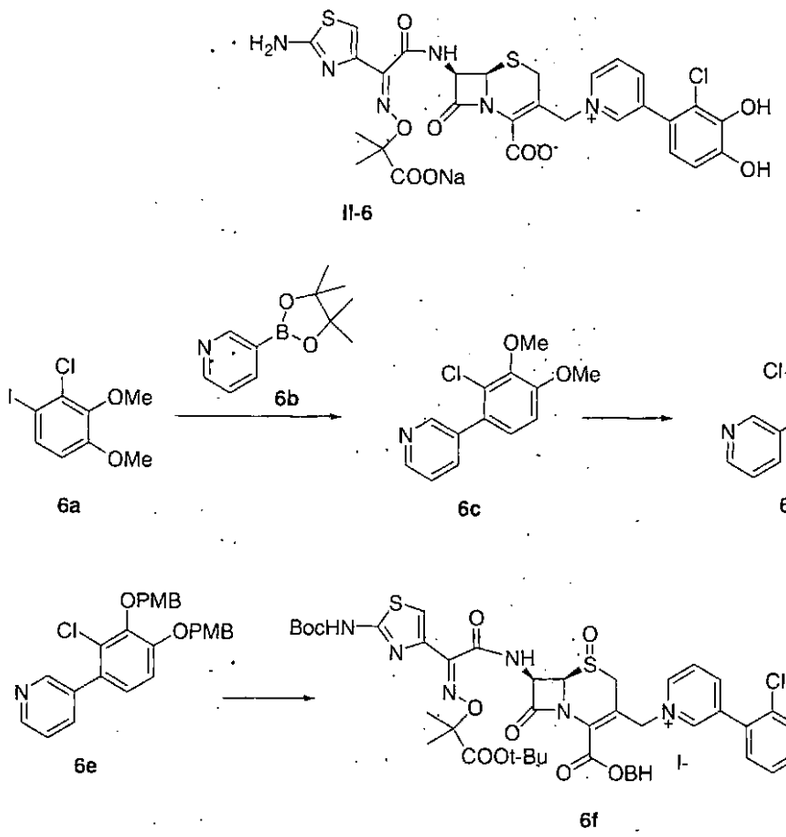
Calculado: C, 45.70; H, 4.14; Cl, 4.82; N, 11.42; S, 8.71.

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

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

EJEMPLO 48

Síntesis del compuesto (II-6)



Fórmula 122

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

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

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 8.68-8.62 (1H, m), 8.59 (1H, td, J = 3.1, 1.6 Hz), 7.76 (1H, dtd, J = 7.8, 1.6, 1.6 Hz), 7.34 (1H, ddt, J = 7.8, 4.8, 1.1 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 8.6, 1.2 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 8.6, 1.2 Hz), 3.96-3.90 (6H, m).

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

000387

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

EM (m+1) = 689.10

Análisis elemental para $C_{28}H_{24}Cl_1N_6O_9S_2(H_2O)_3(NaHCO_3)_{1.1}$.

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

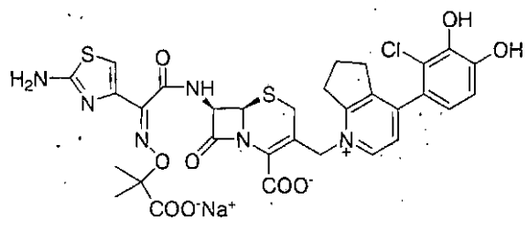
Encontrado: C, 41.84; H, 4.15; Cl, 4.65; N, 10.35; S, 7.65; Na, 3.30.

^{1}H-RMN (D_2O) δ (delta): 9.10 (1H, s), 8.89 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.58 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.08 (1H, t, J = 7.1 Hz), 6.95-6.90 (3H, m), 5.83 (1H, d, J = 4.7 Hz), 5.64 (1H, d, J = 14.6 Hz), 5.33 (1H, d, J = 15.1 Hz), 5.28 (1H, d, J = 4.7 Hz), 3.68 (1H, d, J = 17.8 Hz), 3.22 (1H, d, J = 17.8 Hz), 1.44 (6H, s).

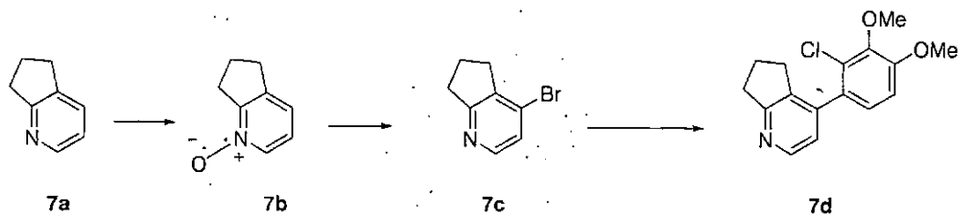
000938

EJEMPLO 49

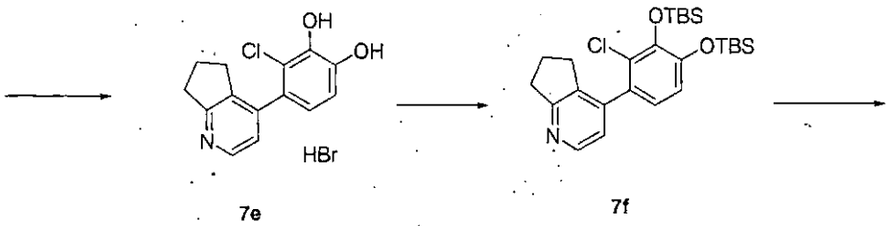
Síntesis del compuesto (II-7)



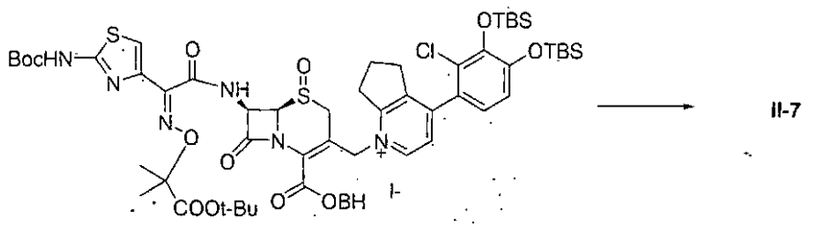
II-7



7a 7b 7c 7d



7e 7f



7g II-7



7h 7i

Fórmula 123

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

000339

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

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

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

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

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 8.12 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.22 (1H, d, J = 5.5 Hz), 3.12 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.98 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.22-2.09 (2H, m).

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

Compuesto 7h (2.19 g, 7.34 mmol) se disuelve en dimetilsulfóxido (20 ml), y

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

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 7.43 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 3.88 (3H, s), 3.83 (3H, s), 1.36 (14H, s).

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

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

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ (delta): 10.28 (1H, br s), 9.54 (1H, br s), 8.64 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.65 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.2 Hz), 3.27 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.90 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.22-2.12 (2H, m).

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

Compuesto 7e (741 mg, 2.16 mmol) se disuelve en dimetilformamida (7 ml) y, después trietilamina (0.899 ml, 6.49 mmol), imidazol (442 mg, 6.49 mmol), y cloro-t-butildimetilsilano (978 mg, 6.49 mmol) se añade, posteriormente se agita a temperatura

ambiente. A la solución de reacción se añade después se añade agua purificada, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua purificada, y después se lava con salmuera saturada. Después la capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, sulfato de magnesio se remueve por filtración, y después se evapora el solvente bajo presión reducida. Al residuo resultante se añade diisopropiléter, y después se filtra. El residuo se lava con diisopropiléter para producir el compuesto 7f (971 mg, 92% de rendimiento).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 8.35 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.93 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.80 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.67 (1H, d, J = 8.3 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.77 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.13-2.03 (2H, m), 1.04 (9H, s), 1.00 (9H, s), 0.26 (6H, s), 0.22 (6H, s).

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

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

EM (m+1) = 729.21

Análisis elemental para $C_{31}H_{28}ClN_6O_9S_2Na(H_2O)_{5.5}$.

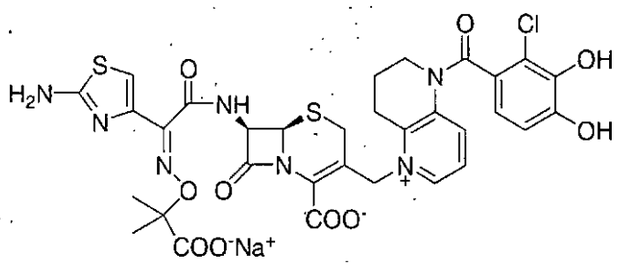
Calculado: C, 43.79; H, 4.62; Cl, 4.17; N, 9.88; S, 7.54; Na, 2.70.

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

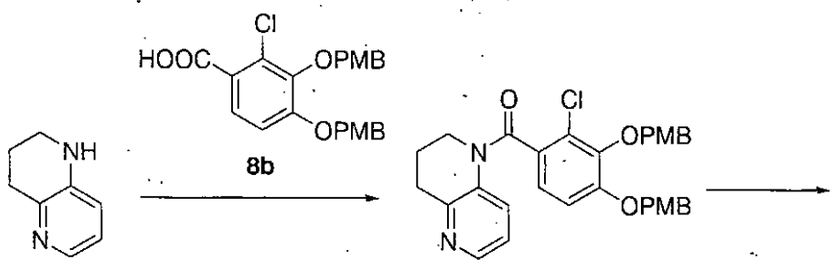
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ (delta): 9.15 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.70 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.71 (1H, s), 6.59 (1H, dd, J = 10.5, 8.2 Hz), 5.76 (1H, t, J = 6.2 Hz), 5.50 (1H, d, J = 13.9 Hz), 5.13 (1H, s), 5.06 (1H, d, J = 5.0 Hz), 3.46 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.15 (1H, d, J = 17.5 Hz), 2.94 (3H, q, J = 7.0 Hz), 2.25-2.07 (2H, m), 1.41 (6H, d, J = 16.8 Hz).

EJEMPLO 50

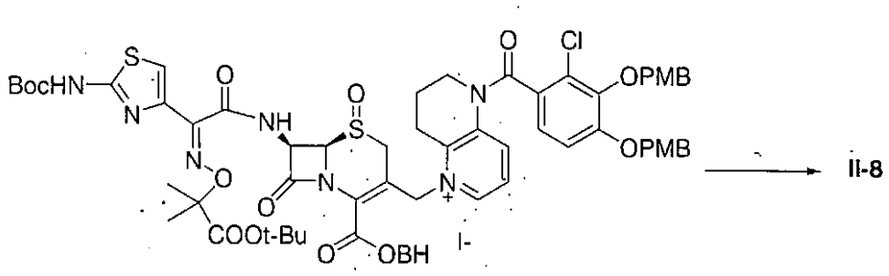
Síntesis del compuesto (II-8)



II-8



8a **8b** **8c**



8d **II-8**

Fórmula 124

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

Compuesto 8b (3.26 g, 7.6 mmol) se disuelve en dimetilacetamida, y posteriormente se enfría a -15 ° C. A la solución de reacción después se añade trietilamina (1.475 ml, 10.64 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0.829 ml, 10.64 mmol), seguido de agitación. A la solución de reacción después se añade una solución del

000393

compuesto 8a (1.02 g, 7.6 mmol) se disuelve en dimetilacetamida (1 ml), posteriormente se agita a 0°C. Agua purificada se añade a la solución de la reacción, seguida por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua purificada, y después se lavan con salmuera saturada. Después de que la capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, sulfato de magnesio se remueve por filtración, y después se evapora el solvente bajo presión reducida. El residuo resultante se somete a cromatografía en gel de sílice para producir el compuesto 8c (1.25 g, 30% de rendimiento).

EM (m+1) =545.2.

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

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

EM (m+1) = 772.16

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

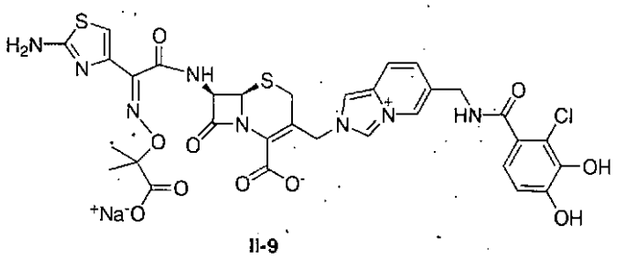
Calculado: C, 43.18; H, 4.34; Cl, 3.96; N, 10.95; S, 7.16; Na, 3.08.

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

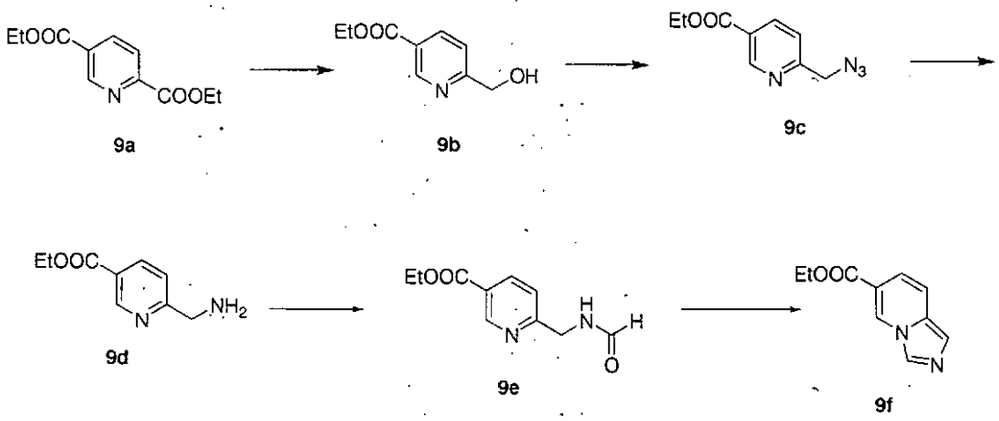
000394

EJEMPLO 51

Síntesis del compuesto (II-9)



II-9



9a 9b 9c 9d 9e 9f 9g 9h 9j 9l 9k II-9

Fórmula 125

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

Compuesto 9a (12.8 g, 57.3 mmol) se disuelve en etanol, y posteriormente se enfría a -5°C. A la solución de reacción se añade borohidruro de sodio (1.41 g, 37.3

mmol), y después cloruro de calcio (4.14 g, 37.3 mmol) se añade a manera de porción pequeña, seguido por la agitación durante 45 minutos. La solución de reacción se vierte en agua purificada (120 ml), y después el etanol se concentra *in vacuo*. El sólido precipitado se filtra para producir el compuestos 9b (4.71 g, 45% de rendimiento).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 9.16 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.29 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.83 (2H, br s), 4.42 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.69 (1H, s), 1.42 (3H, t, J = 6.9 Hz).

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

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

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 9.18 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.32 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.57 (2H, br s), 4.42 (2H, q, J = 7.0 Hz), 1.42 (3H, t, J = 7.0 Hz).

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

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

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 9.15 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.25 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.41 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.05 (2H, s), 1.71 (2H, s), 1.41 (3H, t, J = 7.4 Hz).

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

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

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 9.14 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.35 (1H, s), 8.28 (1H, dd, J = 2.1, 8.1 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.88 (1H, br s), 4.68 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.42 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.42 (3H, t, J = 7.1 Hz).

000997

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

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

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 8.75-8.70 (1H, m), 8.21 (1H, s), 7.47-7.41 (2H, m), 7.23 (1H, dd, J = 9.7, 1.2 Hz), 4.40 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.41 (3H, t, J = 7.1 Hz).

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

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

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

000398

Etapa (7): Compuesto 9g → Compuesto 9h

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

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

Etapa (8): Compuesto 9h → Compuesto 9i → Compuesto 9k

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

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

000399

Etapa (9): Compuesto 9k → Compuesto (II-9)

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

EM (m+1) = 785.31

Análisis elemental para $C_{32}H_{28}ClN_8O_{10}S_2Na(NaHCO_3)_{0.3}(H_2O)_{5.8}$.

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

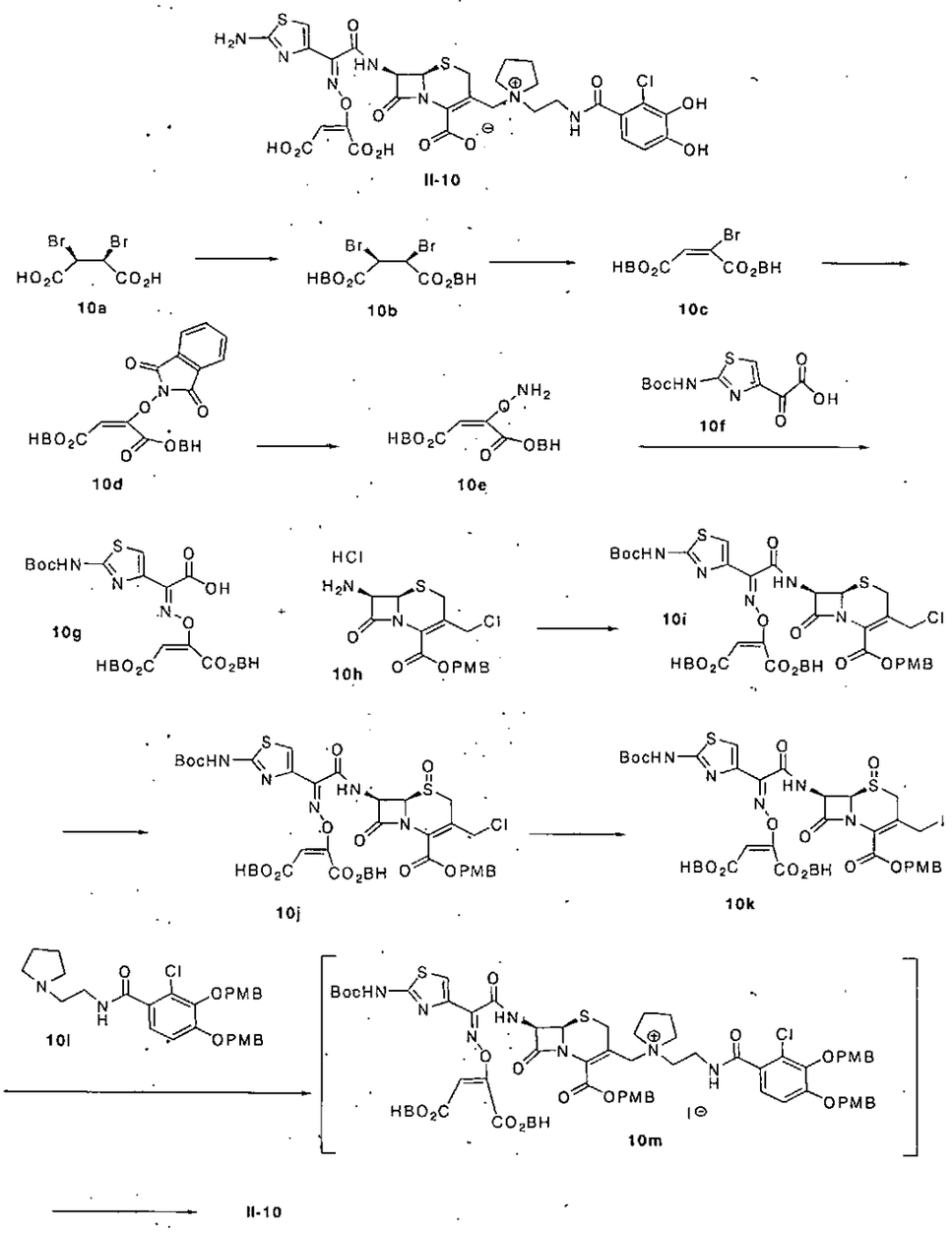
Encontrado: C, 41.19; H, 4.23; Cl, 4.03; N, 12.24; S, 6.87; Na, 2.79

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

CC0400

EJEMPLO 52

Síntesis del compuesto (II-10)



Fórmula 126

Etapa (1): Compuesto 10a → Compuesto 10b

Compuesto 10a (11.04 g, 40 mmol) se disuelve en éter dietílico (100 ml) y cloruro de metileno (400 ml) y después difenildiazometano (17.09 g, 88 mmol) se añade a

000401

esto, posteriormente se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentra *in vacuo*, y después hexano se añade a esto. El sólido resultante se filtra para producir el Compuestos 10b (22.6 g, 93%)..

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

Etapa (2): Compuesto 10b → Compuesto 10c

Compuesto 10b (12.17 g, 20 mmol) se disuelve en dimetilformamida (60 ml) y después trietilamina (3.05 ml, 22.0 mmol) se añade a esto, posteriormente se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción después se vierte en solución acuosa de ácido clorhídrico diluida, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, y después se lava con salmuera saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, se evapora el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto 10c (10.3 g, 98%).

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

Etapa (3): Compuesto 10c → Compuesto 10d

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

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 5.87 (1H, s), 6.84 (1H, s), 6.86 (1H, s), 7.10-7.40

(20H, m), 7.27-7.90 (4H, m).

Etapa (4): Compuesto 10d → Compuesto 10e → Compuesto 10g

Compuesto 10d se disuelve en cloruro de metileno (70 ml), posteriormente se enfría a -78 ° C, y después metilhidrazina (0.60 ml, 11.34 mmol) se añade a esto, seguido por la agitación durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo. El sólido precipitado se filtra, y después el filtrado se concentra *in vacuo*. Al residuo después se añade acetato de etilo. La capa orgánica separada se lava con carbonato ácido de sodio al 5% acuoso, y después se lava con salmuera saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido por la filtración, el solvente se concentra *in vacuo*. Al residuo se añade metanol (100 ml), y después, a 0°C, se añade el compuesto 10f, posteriormente se agita toda la noche. La solución de reacción se concentró *in vacuo*, y después se añade a esto acetato de etilo. La capa orgánica separada se lava con ácido clorhídrico 2N, y después se lava con salmuera saturada. Después de secado sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido por la filtración, el solvente se concentra *in vacuo*. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice para producir el compuesto 10g (2.91 g, 35%).

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

Etapa (5): Compuesto 10g + Compuesto 10h → Compuesto 10i

Compuesto 10g (2.91 g, 3.97 mmol) se disuelve en cloruro de metileno (30 ml), posteriormente se enfría a -30°C y después el compuesto 10h (1.60 g, 3.97 mmol), N-metilmorfolina (2.18 ml, 19.8 mmol), y diclorofosfato de fenilo (0.589 ml, 3.97 mmol) se añade a esto. La solución de reacción se agita a -30°C durante 1 hora. Solución acuosa de ácido clorhídrico diluida se añade a la solución de la reacción, seguida por la concentración *in vacuo*. Después de que la solución concentrada se extrae con acetato de

etilo, la capa orgánica se lava con carbonato ácido de sodio al 5% acuoso, y después se lava con salmuera saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido por la filtración, el solvente se concentra *in vacuo*. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice para obtener el compuesto 10i (2.79 g, 88%).

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

Etapa (6): Compuesto 10i → Compuesto 10j

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

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

Etapa (7): Compuesto 10j → Compuesto 10k

Compuesto 10j (2.48 g, 2.26 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (30 ml), posteriormente se enfría a 15°C y, después yoduro de potasio (1.06 g, 6.78 mmol) se añade a esto, seguido por la agitación durante 1 hora. A la solución de reacción se añade una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 5%, y después el solvente se concentra *in vacuo*. La solución concentrada se extrae con acetato de etilo, y después la capa orgánica se lava con salmuera saturada. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se evapore el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto 10k (2.72 g, 98%).

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

Etapa (8): Compuesto 10k → Compuesto 10m → Compuesto (II-10)

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

Después el compuesto 10m se disuelve en cloruro de metileno (10 ml) y anisol (0.6 ml), y posteriormente se enfría a -40°C. A la solución de reacción después se añade solución de cloruro de aluminio 2M/nitrometano (2.7 ml), seguido por agitación a 0°C durante 50 minutos. A la solución de reacción después se añade ácido clorhídrico 2N

000105

acuoso (60 ml), acetonitrilo (50 ml) y dietiléter (100 ml). La capa acuosa se separa y después se lava con dietiléter. El solvente después se concentra *in vacuo*. La solución concentrada se somete a cromatografía de columna HP-20SS eluyendo con acetonitrilo-agua, y después las fracciones deseadas se concentran *in vacuo*. La solución concentrada se liofiliza para producir el compuesto (II-10) como un polvo blanco (205 mg, el 26%).

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

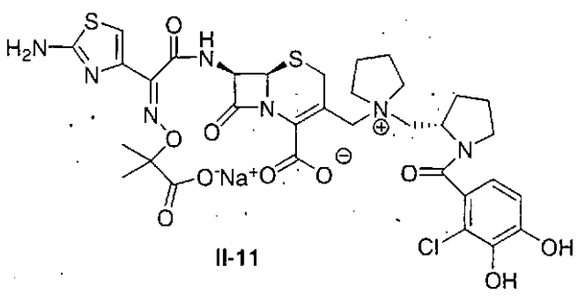
Análisis elemental para $C_{30}H_{30}ClN_7O_{12}S_2 \cdot 3.0H_2O$.

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

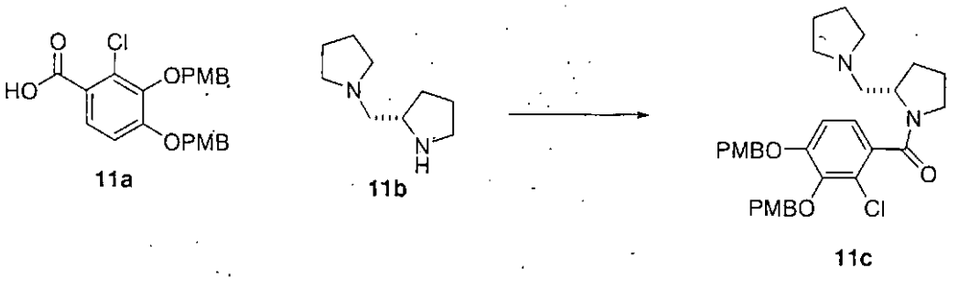
Encontrado: C, 43.12; H, 4.47; Cl, 4.22; N, 11.79; S, 7.55 (%)

EJEMPLO 53

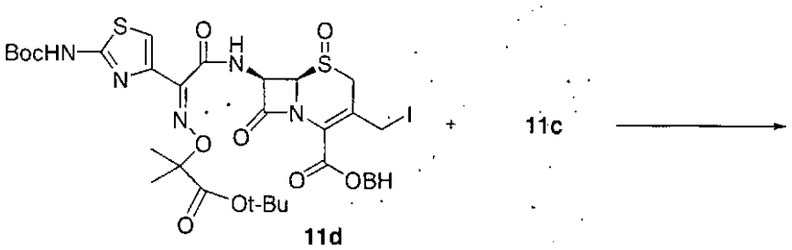
Síntesis del compuesto (II-11)



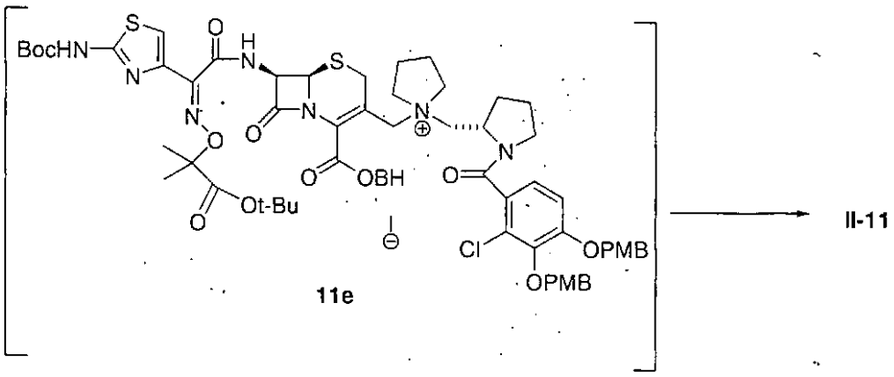
II-11



11a 11b 11c



11d



11e II-11

Fórmula 127

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

Compuesto 11a (3.00 g, 7.0 mmol) se disuelve en dimetilacetamida (30 ml)

C00107

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

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 1.50-2.10 (8H, m), 2.20-2.80 (4H, m), 2.81-3.10 (2H, m), 3.40-4.00 (9H, m), 4.80-5.05 (m, 2H), 5.06-5.20 (m, 2H), 6.80-7.00 (4H, m), 7.20-7.40 (6H, m).

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

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

Después, el compuesto 11e se disuelve en cloruro de metileno (10 ml) y anisol (0.6 ml), y posteriormente se enfría a -40°C. Solución de cloruro de aluminio

2M/nitrometano (2.7 ml), después se añade a la solución de reacción, seguido por agitación a 0°C durante 50 minutos. A la solución de reacción después se añade ácido clorhídrico 2N acuoso (60 ml), acetonitrilo (50 ml) y dietiléter (100 ml). La capa acuosa se separa, y después se lava con dietiléter. El solvente después se concentra *in vacuo*. La solución concentrada se somete en cromatografía de columna HP-20SS eluyendo con acetonitrilo-agua, y después las fracciones que contienen el compuesto deseado se colectan. La solución acuosa colectada se ajusta a pH = 6 con solución acuosa de hidróxido de sodio 0.02N, y después se concentra *in vacuo*. La solución concentrada se liofiliza para producir el compuesto (II-11) como un polvo blanco (222 mg, 27%).

^{1}H-RMN (D_2O) δ (delta): 1.48 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.80-2.60 (8H, m), 3.90 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.24 (1H, d, J = 14.1 Hz), 5.36 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.86 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.50-6.90 (2H, m), 6.98 (1H, s).

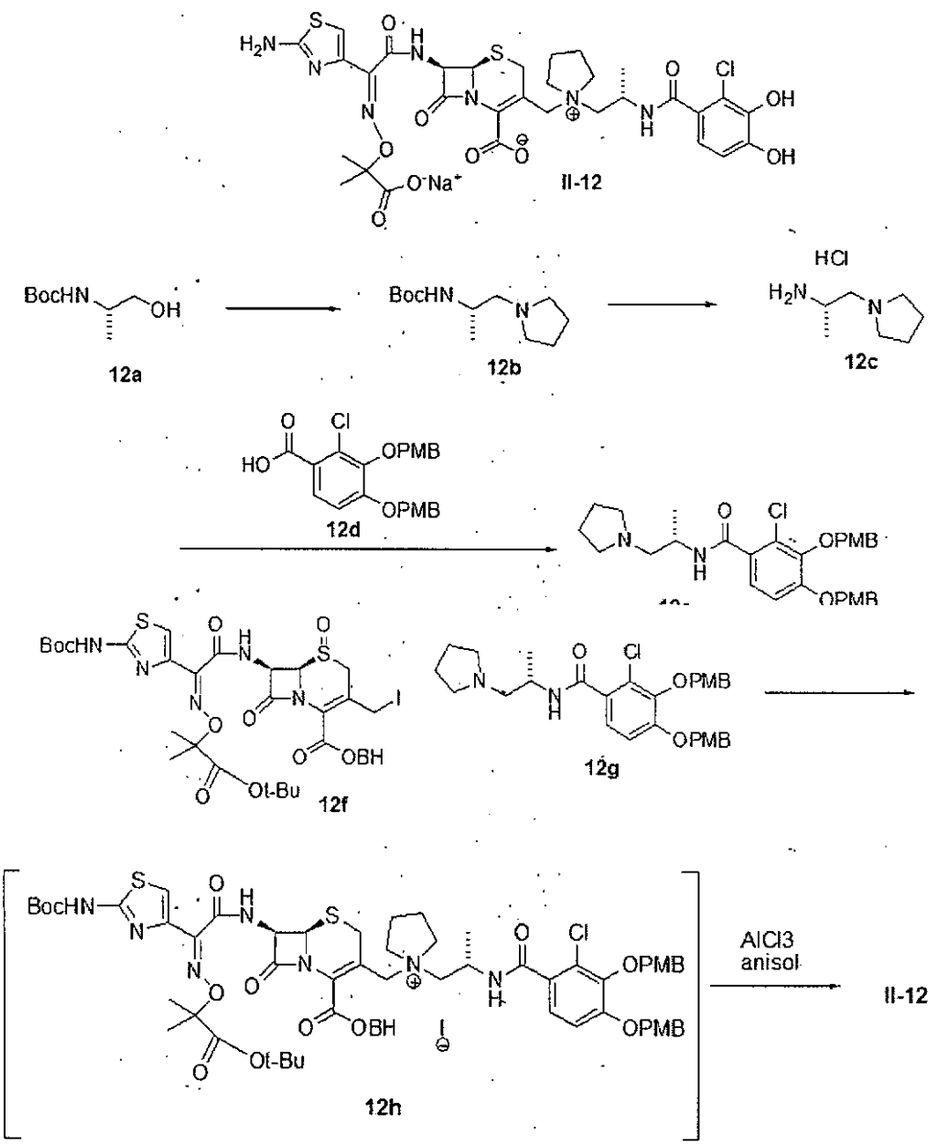
Análisis elemental para $C_{33}H_{38}ClN_7O_{10}S_2Na•4.8H_2O•0.8(NaHCO_3)$.

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

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

EJEMPLO 54

Síntesis del compuesto (II-12)



Fórmula 128

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

Compuesto 12a (2.63 g, 15 mmol) y trietilamina (4.16 ml, 30 mmol) se disuelve en cloruro de metileno (20 ml), y después se enfría a 0°C. A la solución de reacción después se añade cloruro de metanosulfonilo (1.29 ml, 16.5 mmol),

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

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 1.76 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.44 (9H, s), 1.70-1.90 (4H, m), 2.20-2.65 (6H, m), 3.35-3.50 (1H, s).

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

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

^{1}H-RMN (D_2O) δ (delta): 1.45 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.80-2.40 (4H, m), 3.00-3.50 (4H, m), 3.51-3.64 (2H, m), 3.68-4.00 (1H, m).

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

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

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.60-1.80 (4H, m), 2.40-2.80 (6H, m), 3.80 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.10-4.25 (1H, m), 4.94 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.80-7.00 (6H, m), 7.25-7.50 (4H, m).

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

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

^{1}H-RMN (D_2O) δ (delta): 1.20-1.80 (9H, m), 2.00-2.40 (4H, m), 3.20-3.80 (8H, m), 3.95 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.20 (1H, d, J = 14.1 Hz), 5.36 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.89 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.60-6.80 (2H, m), 6.97(1H, s).

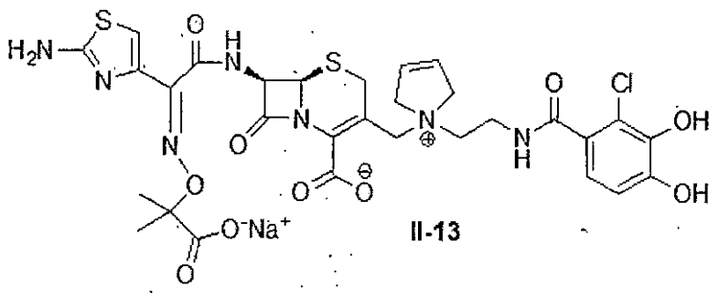
Análisis elemental para $C_{33}H_{38}ClN_7O_{10}S_2Na•4.8H_2O•0.8(NaHCO_3)$.

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

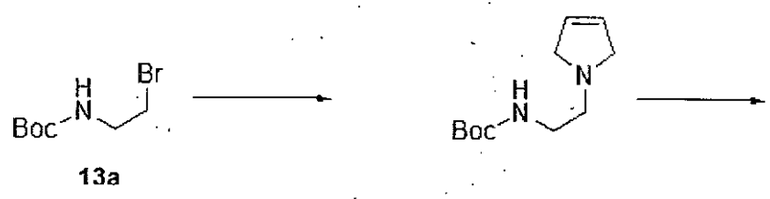
Encontrado: C, 41.74; H, 5.03; Cl, 3.24; N, 10.61; S, 6.97; Na, 4.79 (%)

EJEMPLO 55

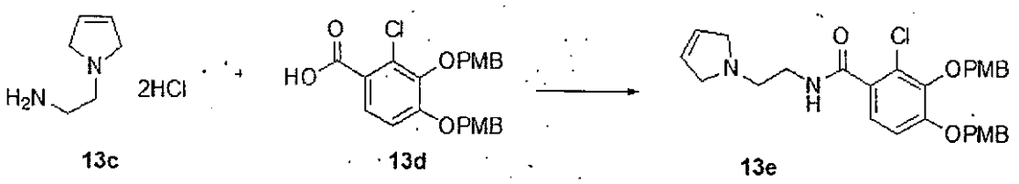
Síntesis del compuesto (II-13)



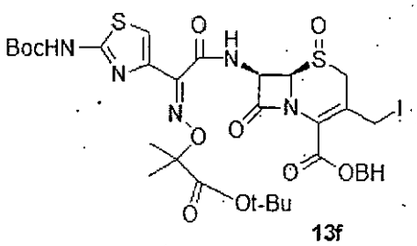
II-13



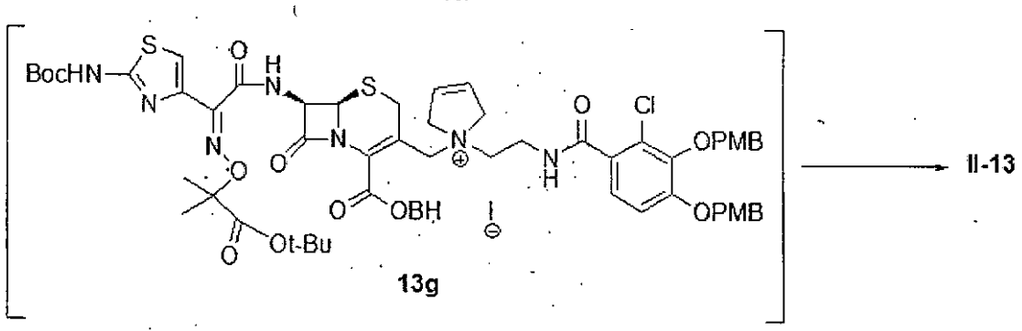
13a



13c 13d 13e



13f



13g

II-13

Fórmula 129

Etapa (1): Compuesto 13a → Compuesto 13b

Compuesto 13a (336 mg, 1.5 mmol) y 3-pirrolina (0.251 ml, 3.3 mmol) se disuelve en acetonitrilo, y después yoduro de potasio (249 mg, 1.5 mmol) y carbonato de potasio (622 mg, 4.5 mmol) se añaden, posteriormente se calienta a 50°C durante 1 hora. Ácido clorhídrico y acetato de etilo se añaden, y después la capa acuosa se separa. A la capa acuosa separada se añade solución acuosa de hidróxido de sodio 1N, y después la capa acuosa se extrae con acetato de etilo, seguido por el cloruro de metileno (dos veces). La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido por la filtración, y después se evapora el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto 13b (288 mg, 90% de rendimiento).

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

Etapa (2): Compuesto 13b → Compuesto 13c

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

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

Etapa (3): Compuesto 13c + Compuesto 13d → Compuesto 13e

El tratamiento es similar al que se describe anteriormente produciendo el

compuesto 13e (468 mg, 85%)

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

Etapa (4): Compuesto 13f + Compuesto 13e → Compuesto 13g → Compuesto (II-13)

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

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

Análisis elemental para $C_{30}H_{31}ClN_7O_{10}S_2Na \bullet 4.1H_2O \bullet 1.0(NaHCO_3)$.

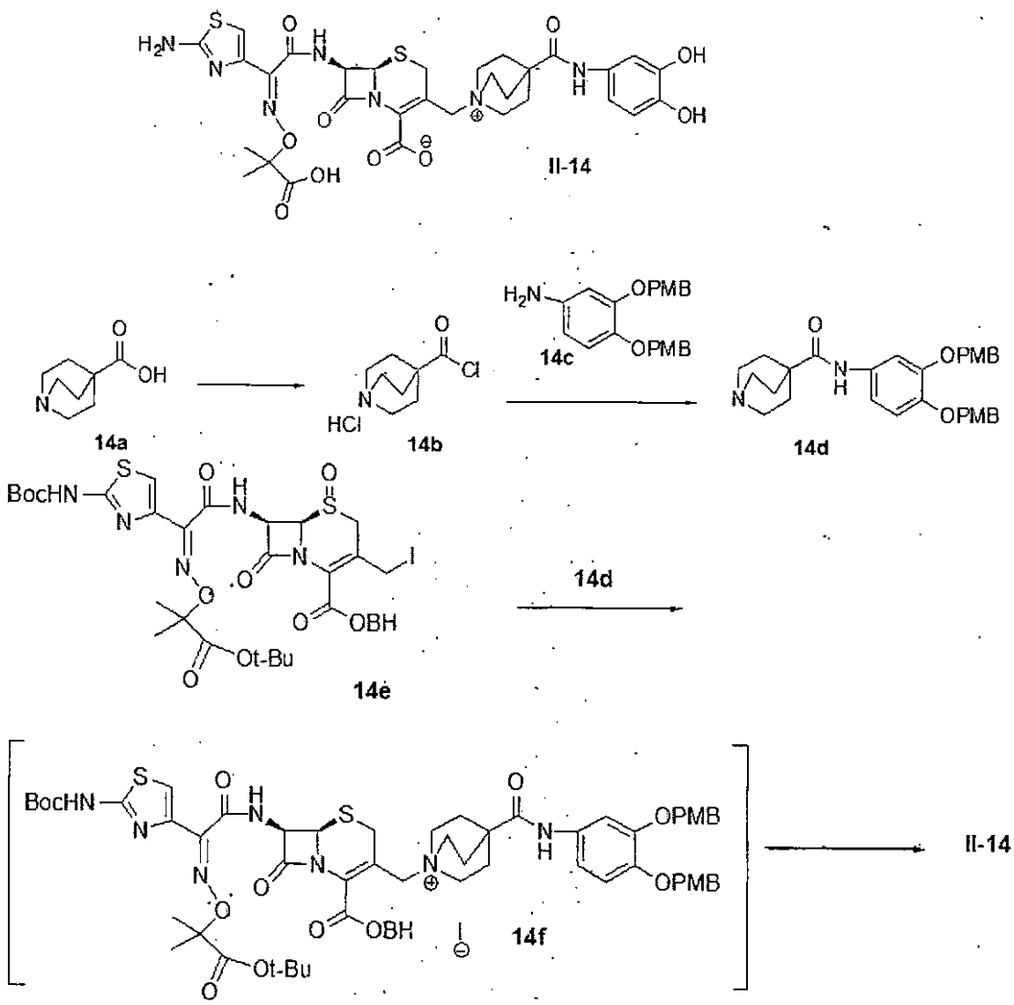
Calculado: C, 40.03; H, 4.36; Cl, 3.81; N, 10.54; O, 29.42; S, 6.90; Na, 4.94 (%).

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

000415

EJEMPLO 56

Síntesis del compuesto (II-14)



Fórmula 130

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

Compuesto 14a (859 mg, 5.54 mmol) se suspende en cloruro de tionilo (3.94 ml, 54.0 mmol), posteriormente se agitación a 80°C durante 2 horas. Después de que cloruro de tionilo se evapora bajo presión reducida, dimetilacetamida se añade al residuo. La solución de reacción se enfría a 0°C, y después el compuesto 14c (1.64 g, 4.5 mmol) se añade a esto, seguido por la adición de trietilamina (1.25 ml, 9 mmol). La solución de reacción después se vierte en carbonato de sodio acuoso, seguido por la

extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se evapora el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto 14d (1.70 g, 75%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 1.70-1.90 (6H, m), 2.90-3.10 (6H, m), 3.80 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.01 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.80-7.00 (5H, m), 7.20-7.40 (6H, m).

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

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

^{1}H-RMN(D_2O) δ (delta): 1.49 (3H, s), 1.51 (3H, s), 2.10-2.40 (6H, m), 3.20-4.00 (10H, m), 5.35 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.88 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.70-6.80 (1H, m), 6.80-6.90 (2H, m), 6.97 (1H, s).

Análisis elemental para $C_{31}H_{35}N_7O_{10}S_2Na•4.3H_2O$.

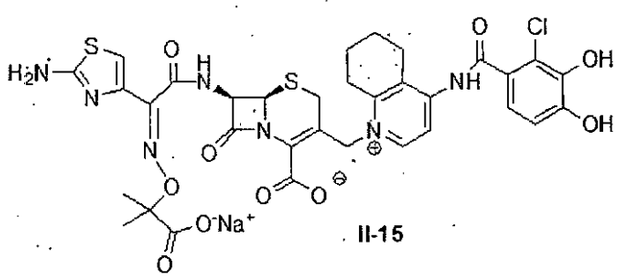
Calculado: C, 46.12; H, 5.44; N, 12.15; O, 28.34; S, 7.94 (%).

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

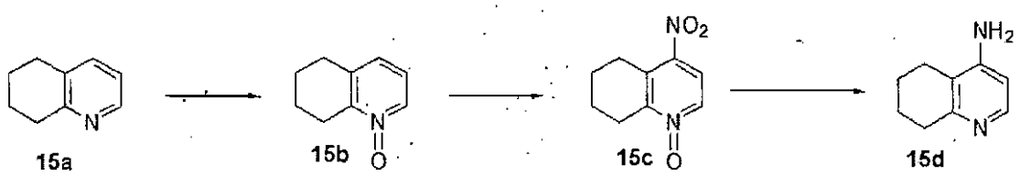
000117

EJEMPLO 57

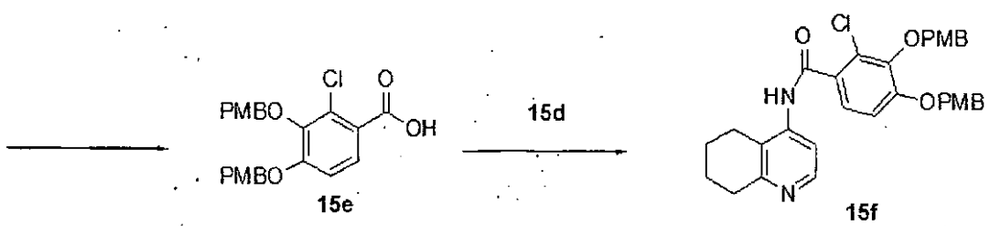
Síntesis del compuesto (II-15)



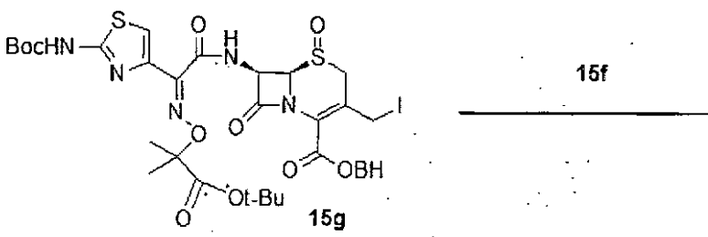
II-15



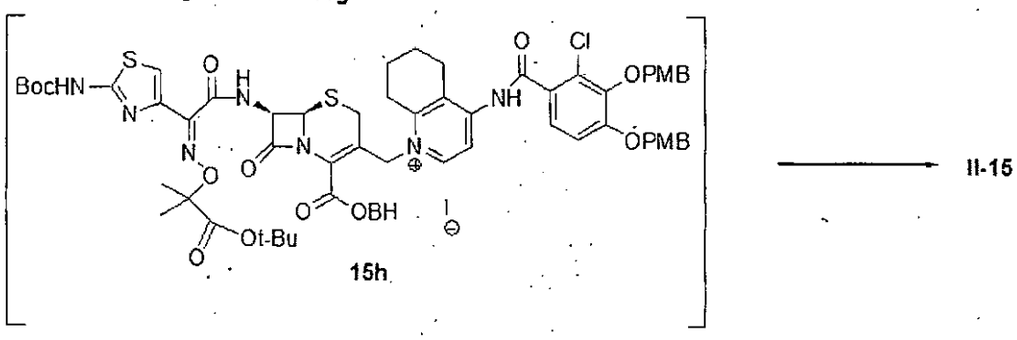
15a 15b 15c 15d



15e 15d 15f



15g 15f



15h II-15

Fórmula 131

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

Síntesis del compuesto 15d a partir del compuesto 15a se lleva a cabo de

000418

acuerdo con WO 2002/076979.

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

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

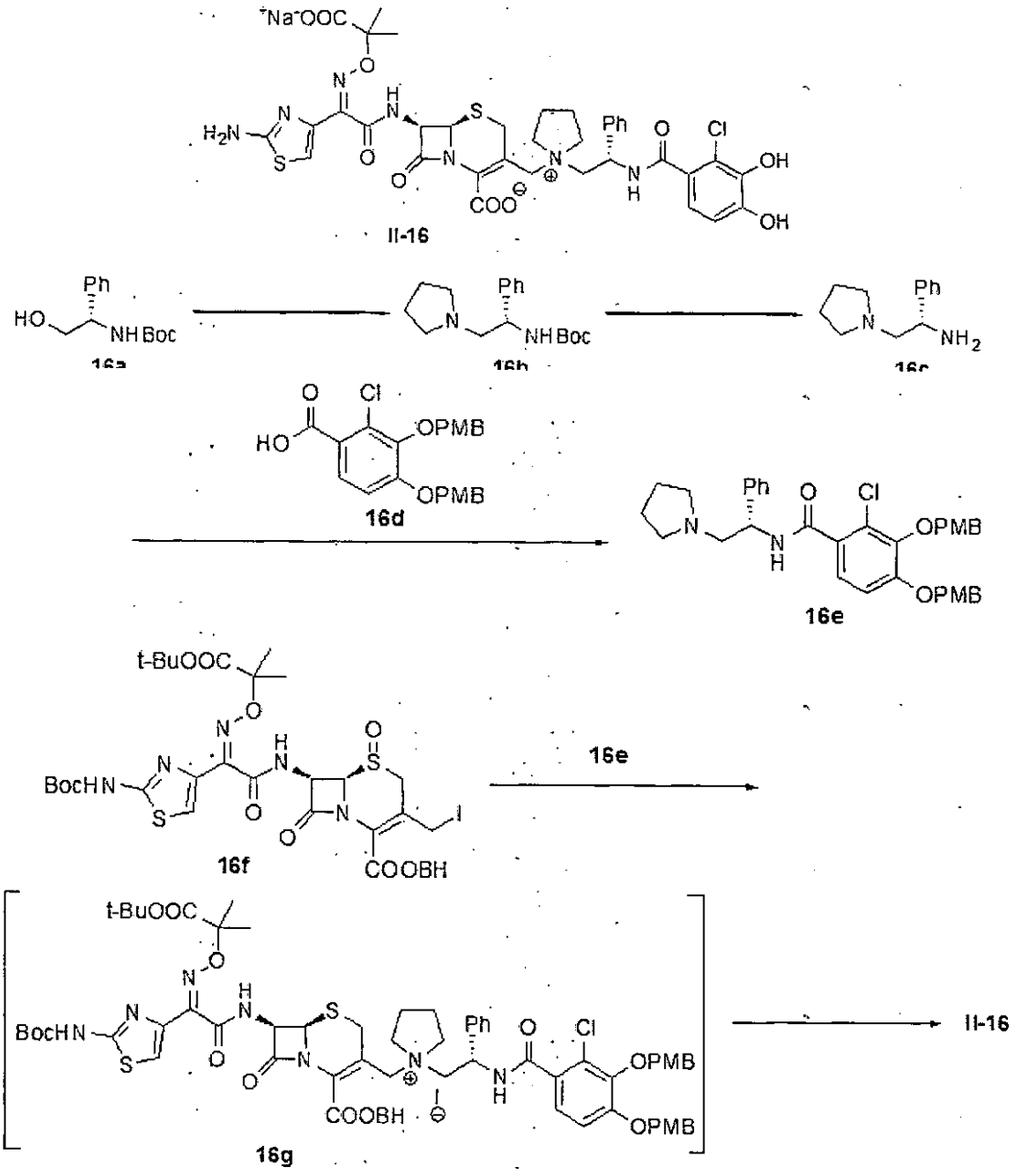
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 1.80-2.00 (2H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 2.82-3.00 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.99 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.80-8.40 (12H, m).

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

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

EJEMPLO 58

Síntesis del compuesto (II-16)



Fórmula 132

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

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

030420

a 0°C, y después cloruro de metanosulfonilo (2.57 ml, 33 mmol) se añade gota a gota durante 10 minutos. Después la solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos, carbonato ácido de sodio acuoso saturado se añade a esto, posteriormente la capa orgánica se separa. Después de que la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, el sulfato de sodio se remueve por filtración, y después el solvente se concentra *in vacuo*. Pirrolidina (32.3 ml, 390 mmol) después se añade al residuo resultante concentrado, seguido por el calentamiento a 50°C durante 2.5 horas con agitación. Pirrolidina en exceso se evapora bajo presión reducida, y después se añade agua al residuo resultante concentrado, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, se lava con salmuera saturada, y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El sulfato de magnesio se remueve por filtración, y después el solvente se concentra *in vacuo*. El producto crudo resultante se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice para producir 16b como un sólido blanco (7.23 g, 83%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 1.39 (9H, s), 1.73-1.77 (4H, m), 2.42-2.57 (5H, m), 2.76 (1H, dd, J = 9.9, 12.3 Hz), 4.59 (1H, br), 5.54 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.20-7.34 (5H, m).

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

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

000421

se concentra bajo presión reducida, y después se seca *in vacuo* para producir el compuesto 16c como un aceite pardo. El 16c obtenido se usa para la siguiente reacción sin purificación.

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

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ (delta): 1.66 (4H, br), 2.50 (4H, br), 2.56 (1H, q, J = 6.3 Hz), 2.81 (1H, dd, J = 9.3, 12.0 Hz), 3.74 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.87 (2H, s), 5.06 (1H, dd, J = 9.0, 15.0 Hz), 5.16 (2H, s), 6.87 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.97 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.18-7.26 (2H, m), 7.29-7.34 (4H, m), 7.37-7.40 (2H, m), 7.42 (2H, d, J = 8.7 Hz).

<u>Etapa (3): Compuesto 16e + compuesto 16f → Compuesto 16g → Compuesto (II-16)</u>

Compuesto 16e (1.20 g, 2.0 mmol) se suspende en un solvente mezclado de dimetilformamida (6 ml) y tetrahidrofurano (4 ml). Después compuesto 16f (2.12 g, 2.0 mmol) y carbonato ácido de sodio (0.34 g, 4.0 mmol) se añade a esto su vez,

CO2422

posteriormente se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se enfría a -40°C y después tribromuro de fósforo (0.377 ml, 4 mmol) se añade, posteriormente se agita a 0°C durante 1 hora. Agua enfriada con hielo se añade a la mezcla de reacción, seguida por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, se lava con salmuera saturada, y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio después se remueve por filtración. El solvente se concentra bajo presión reducida y después se seca adicionalmente *in vacuo* para producir el compuesto 16g como un sólido pardo. El compuesto 16g obtenido se usa para la siguiente reacción sin purificación.

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

^{1}H-RMN (D_2O) δ (delta): 1.48 (3H, s), 1.49 (3H, s), 3.42-3.94 (9H, m), 4.25 (1H, d, J = 14.4 Hz), 5.25 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.71 (1H, br), 5.83 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.57 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.67 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.48 (5H, br).

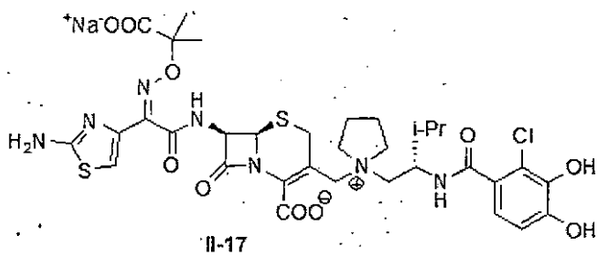
Análisis elemental para: $C_{36}H_{37}ClN_7O_{10}S_2Na \cdot 0.1NaHCO_3 \cdot 4.8H_2O$.

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

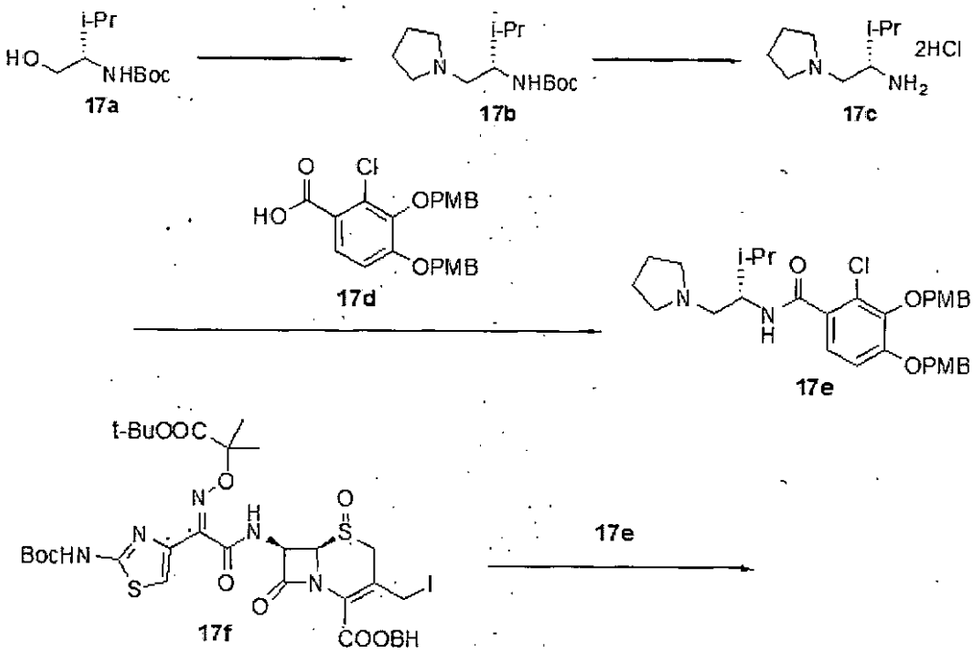
Encontrado: C, 45.85; H, 5.05; Cl, 3.93; N, 10.29; S, 6.72 (%)

EJEMPLO 59

Síntesis del compuesto (II-17)



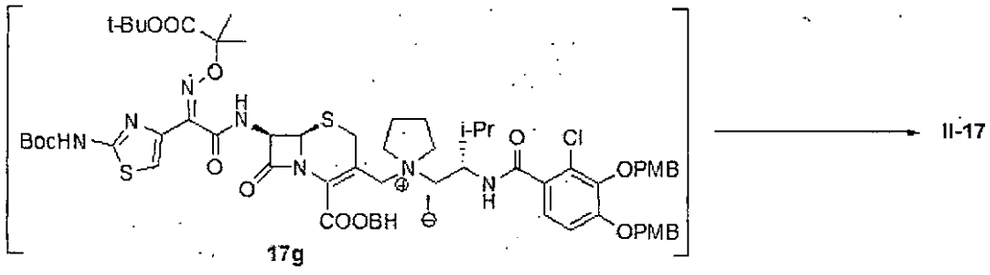
II-17



17a 17b 17c 17d 17e

17f

17e



17g

II-17

Fórmula 133

Etapa (1): Compuesto 17a → Compuesto 17b → Compuesto 17c

Compuesto 17a (5.0 g, 24.6 mmol) se disuelve en cloruro de metileno (40 ml) y después trietilamina (6.82 ml, 49.2 mmol) se añade a esto, posteriormente se enfría a 0°C. Cloruro de metanosulfonilo (2.11 ml, 27.1 mmol) se añade gota a gota a la solución de reacción durante 10 minutos. La solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, y después carbonato ácido de sodio acuoso saturado se añade a esto, seguido por la extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, y después sulfato de magnesio se remueve por filtración. El solvente después se evapora bajo presión reducida. Pirrolidina (26.4 ml, 320 mmol) se añade al residuo concentrado resultante, posteriormente, se calienta a 50°C durante 2.5 horas con agitación. El exceso de pirrolidina se evapora bajo presión reducida, y después acetato de etilo se añade al residuo concentrado resultante, seguido por la extracción con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N. A la capa acuosa se añade solución acuosa de hidróxido de sodio 2N hasta que la solución tiene un pH de 7-8, seguido por la extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se lava con agua, y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio se remueve por filtración, y después se concentra *in vacuo* para producir el compuesto 17b como un sólido blanco. El compuesto 17b obtenido se usa para la siguiente reacción sin purificación.

La cantidad total de compuesto 17b obtenido se disuelve en cloruro de metileno (22 ml), y después ácido trifluoroacético (22.0 ml, 285 mmol) se añade, posteriormente se agita a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evapora bajo presión reducida, y acetato de etilo se añade en el residuo concentrado, seguido de un enfriamiento a 0°C. Solución de ácido clorhídrico 4N/acetato de etilo (40 ml) después se añade a la solución, posteriormente se agita a 0°C durante 15 minutos. El sólido resultante se filtra, y después se seca *in vacuo* para producir el compuesto 17c como un sólido blanco (3.50 g, 62%).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ (delta): 0.97 (6H, dd, J = 3.3, 6.9 Hz), 1.87-2.13 (5H, m), 2.93-3.15 (2H, m), 3.45-3.59 (4H, m), 3.76 (1H, br), 5.75 (2H, br).

Etapa (2): Compuesto 17c → Compuesto 17e

Compuesto 17d (6.43 g, 15 mmol) se disuelve en dimetilformamida (70 ml), posteriormente se enfría a 0°C, y después sal de ácido clorhídrico (3.16 g, 16.5 mmol) de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, y 1-hidroxibenzotriazol (2.53 g, 16.5 mmol) se añaden a esto a su vez, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La solución de reacción se enfría a 0°C otra vez, y después compuesto 17c (3.44 g, 15 mmol) y trietilamina (10.4 ml, 75 mmol) se añaden, posteriormente se agita a 0°C durante 2 horas después se deja reposar a temperatura ambiente toda la noche. Se añade agua y tetrahidrofurano a la mezcla de reacción, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con carbonato ácido de sodio acuoso saturado, se lava con salmuera saturada, y luego se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio se remueve por filtración, y después el solvente se concentra *in vacuo*. Diisopropiléter entonces se añade a los residuos resultantes. El sólido resultante se filtra, y después se seca *in vacuo* para producir el compuesto 17e como un sólido blanco (6.21 g, 73%).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ (delta): 0.89 (6H, dd, J = 6.9, 16.2 Hz), 1.66 (4H, br), 1.84 (1H, td, J=7.2, 18.6 Hz), 2.39-2.51 (6H, m), 3.75 (1H, s), 3.76 (1H, s), 3.94 (1H, m), 4.87 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.87 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.97 (2H, d, J = 9.0 Hz).

Etapa (3): Compuesto 17e → Compuesto 17f → Compuesto 17g → Compuesto (II-17)

Compuesto 17e (1.20 g, 2.0 mmol) se disuelve en un solvente mezclado de

dimetilformamida (6 ml) y tetrahidrofurano (2 ml), y después compuesto 17f (2.12 g, 2.0 mmol) y carbonato ácido de sodio (0.34 g, 4.0 mmol) se añade a esto, posteriormente se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se enfría a -40 ° C, y después tribromuro de fósforo (0.377 ml, 4 mmol) se añade, seguido por agitación a 0°C durante 1 hora. Agua enfriada con hielo después se añade a la mezcla de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, se lava con salmuera saturada, y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio se remueve por filtración, y después se evapora el solvente bajo presión reducida para proporcionar el compuesto 17g como un sólido formado color pardo. El compuesto 17g obtenido se usa para la siguiente reacción sin purificación.

A continuación, la cantidad completa de compuesto 17g obtenido se disuelve en cloruro de metileno (30 ml), y después anisol (2.19 ml, 20 mmol) y solución de cloruro de aluminio 2M/nitrometano (10 ml, 20 mmol) se añade a -40°C a su vez, posteriormente se agita a 0°C durante 1.5 horas. A la solución de reacción se añade ácido clorhídrico 2N, acetonitrilo, y diisopropiléter que se han enfriado a 0°C, seguida por la agitación para disolver completamente insolubles. La capa acuosa se separa a continuación. Resina HP20-SS fue añade a la capa acuosa, y después acetonitrilo se concentra *in vacuo*. La solución concentrada resultante se purifica por cromatografía de columna ODS. Una solución acuosa de hidróxido de sodio 0.2 N se añade a la solución del compuesto resultante deseado hasta que la solución tiene pH = 6.0. El exceso de hidróxido de sodio después se neutraliza por la adición de un pedazo de hielo seco. La solución obtenida se concentra *in vacuo*, y después se liofiliza para producir el compuesto (II-17) como un polvo blanco (823 mg, 50%).

^{1}H-RMN (D_2O) δ (delta): 0.95-1.05 (5H, m), 1.49 (3H, s), 1.51 (3H, s), 2.07 (1H, br), 2.19 (4H, br), 3.43-3.69 (8H, m), 3.99 (1H, d, J = 16.8 Hz), 4.18 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.54 (1H, m), 5.37 (1H, d, J = 5.4 Hz), 5.90 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.73 (2H, m), 6.98 (1H, s).

000427

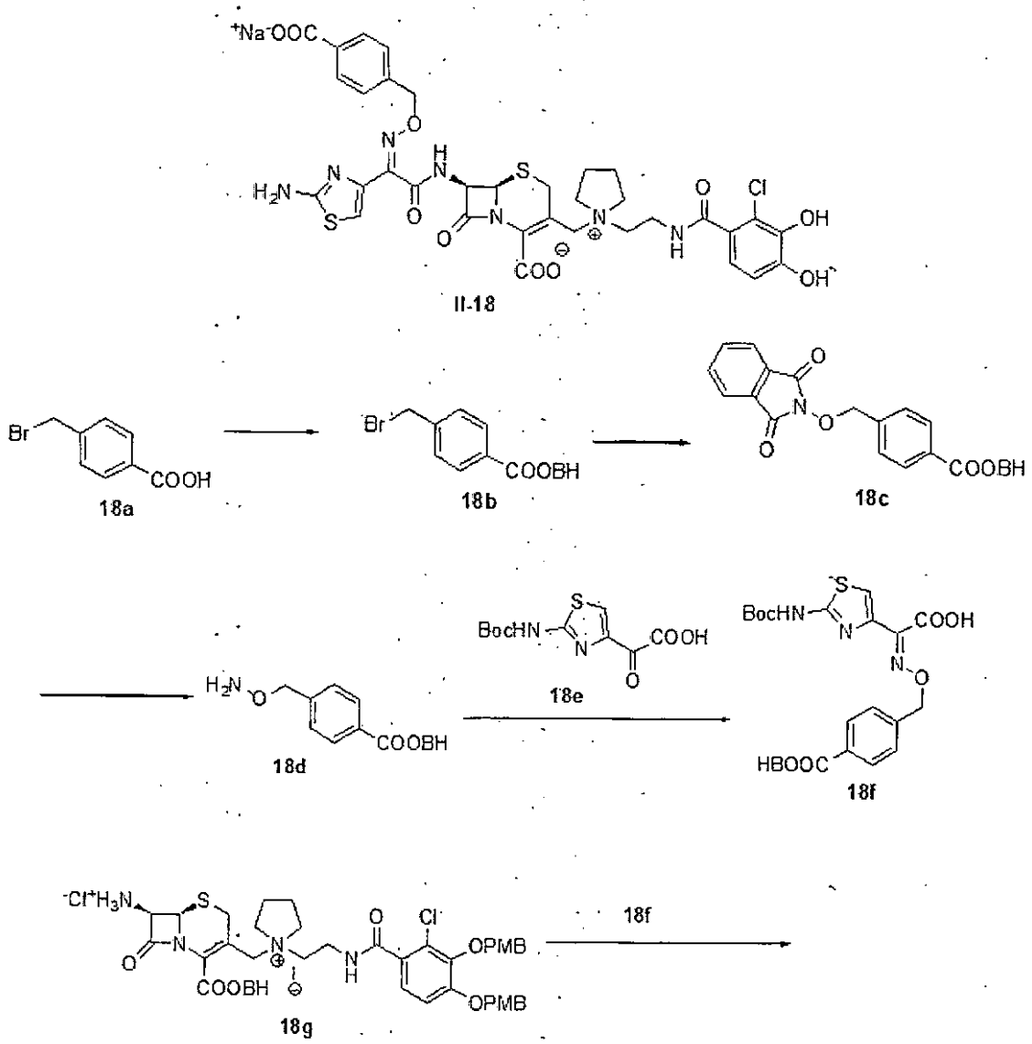
Análisis elemental para: $C_{33}H_{39}ClN_7O_{10}S_2Na \cdot 0.2NaHCO_3 \cdot 4.0H_2O$.

Calculado: C, 44.05; H, 5.26; Cl, 3.92; N, 10.83; S, 7.09 (%).

Encontrado: C, 44.07; H, 5.30; Cl, 4.14; N, 10.72; S, 6.93 (%).

EJEMPLO 60

Síntesis del compuesto (II-18)



Fórmula 134

Etapa (1): Compuesto 18a → Compuesto 18b

Compuesto 18a (6.45 g, 30 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (70 ml), y

000428

después difenildiazometano (6.99 g, 36 mmol) se añadió a esto. La solución de reacción después se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, posteriormente se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo*, después metanol se agrega al residuo. El sólido resultante se filtra, y después se seca *in vacuo* para producir el compuesto 18b como un sólido blanco (9.01 g, 79%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 4.50 (2H, s), 7.11 (1H, s), 7.25-7.49 (12H, m), 8.11 (2H, d, J = 8.1 Hz).

Etapa (2): Compuesto 18b → Compuesto 18c

Compuesto 18b (9.0 g, 23.6 mmol) y N-hidroxiftalimida (4.62 g, 28.3 mmol) se disuelve en dimetilformamida (90 ml), y después trietilamina (3.93 ml, 28.3 mmol) se añaden a esto, posteriormente se calienta a 50°C durante 1 hora con agitación. Agua enfriada con hielo y tetrahidrofurano, después se añaden a la solución de reacción, seguida por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con carbonato ácido de sodio acuoso saturado, se lava con salmuera saturada, y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio se remueve por filtración, y después el solvente se concentra *in vacuo*. Después se añade n-hexano al residuo resultante. El sólido resultante se filtra, y después se seca *in vacuo* para producir el compuesto 18c como un sólido blanco (9.28g, 85%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 5.27 (2H, s), 7.10 (1H, s), 7.25-7.44 (10H, m), 7.63 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.71-7.82 (4H, m), 8.14 (2H, d, J = 8.4 Hz).

Etapa (3): Compuesto 18c → Compuesto 18d → Compuesto 18f

Compuesto 18c (6.95 g, 15 mmol) se disuelve en cloruro de metileno (70 ml), posteriormente se enfría a 0°C, y después metilhidrazina (0.88 ml, 16.5 mmol) se añade en una porción, seguido por agitación a 0°C durante 1.5 horas. El sólido resultante se remueve por filtración. El solvente se evapora bajo presión reducida y, además se seca

000429

in vacuo para producir el compuesto 18d como un sólido amarillo pálido. El compuesto 18d obtenido se usa para la siguiente reacción sin purificación.

Después una solución del compuesto 18e (4.08 g, 15 mmol) en metanol (40 ml) se enfría a 0°C. A esta solución se añade una solución de cloruro de metileno (20 ml) de la cantidad completa del compuesto 18c obtenido como se describe posteriormente, seguido de agitación a 0°C durante 1 hora y además a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentra *in vacuo*, y después se añade agua al residuo, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, se lava con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio se remueve por filtración, y después el solvente se concentra *in vacuo*. Después metanol se añade al residuo resultante, el sólido resultante se filtra, y después se seca *in vacuo* para producir el compuesto 18f como un sólido blanco (6.23g, 71%).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ (delta): 1.46 (9H, s), 5.31 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.27-7.43 (7H, m), 7.52-7.55 (6H, m), 8.11 (2H, d, J = 8.4 Hz).

Etapa (4): Compuesto 18f → Compuesto 18g → Compuesto 18h → Compuesto (II-18)

Compuesto 18g (2.37 g, 2.22 mmol) se disuelve en cloruro de metileno (30 ml), posteriormente se enfría a -10°C. Después compuesto 18f (1.18 g, 2.0 mmol), sal de ácido clorhídrico (0.51 g, 2.67 mmol) de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, y piridina (0.233 ml, 2.89 mmol) se añade a esto a su vez, posteriormente se agita a -10°C durante 1.5 horas. Solución acuosa de ácido clorhídrico 2N (2 ml) se añade a la mezcla de reacción, y después se concentra *in vacuo*. Después se añade agua a esto, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, se lava con salmuera saturada, y luego se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Después se remueve sulfato de magnesio por filtración, se evapora el solvente bajo presión reducida, y además se seca *in vacuo* para producir el compuesto 18h como un sólido formado color

CC0490

pardo. El compuesto 18h obtenido se usa para la siguiente reacción sin purificación.

La cantidad completa del compuesto 18h obtenido se disuelve en cloruro de metileno (15 ml), posteriormente se enfría a -40°C, y después anisol (1.97 ml, 18 mmol) y ácido trifluoroacético (30 ml) se añaden a esto a su vez, seguido por agitación a 0°C durante 1 hora. El solvente se evapora bajo presión reducida, y después agua enfriada con hielo, acetonitrilo, y diisopropiléter se añaden a esto. Después de que la capa acuosa se separa, resina HP20-SS se añade a esto, el acetonitrilo se concentra *in vacuo*. La solución mezclada resultante se purifica mediante cromatografía de columna ODS. Una solución acuosa de hidróxido de sodio 0.2 N se añade a la solución obtenida del compuesto deseado hasta que la solución tiene pH = 6.0, y después el exceso de hidróxido de sodio se neutraliza mediante la adición de una pieza de hielo seco. La solución resultante se concentra *in vacuo*, y después se liofiliza para producir el compuesto (II-18) como un polvo blanco (138 mg, 7%).

^{1}H-RMN (D_2O) δ (delta): 2.20 (4H, br), 3.24 (1H, d, J = 17.4 Hz), 3.41-3.91 (10H, m), 4.08 (1H, d, J = 14.1 Hz), 5.22 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.26 (2H, s), 5.76 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.80 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.93 (1H, s), 7.46 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.1 Hz).

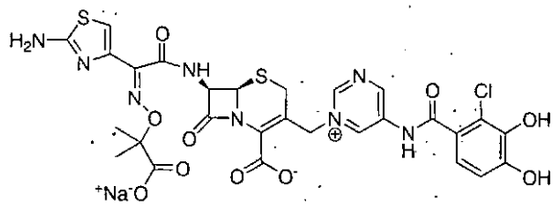
Análisis elemental para: $C_{34}H_{33}ClN_7O_{10}S_2Na•0.2NaHCO_3•5.6H_2O$.

Calculado: C, 43.70; H, 4.76; Cl, 3.77; N, 10.43; S, 6.82 (%).

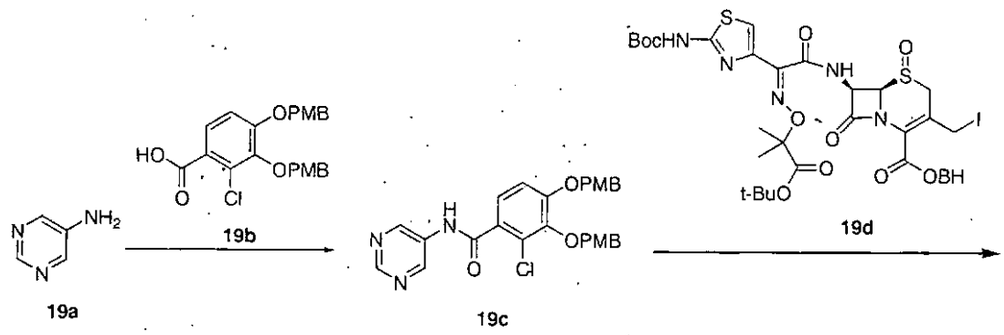
Encontrado: C, 43.67; H, 4.70; Cl, 3.80; N, 10.44; S, 7.05 (%).

EJEMPLO 61

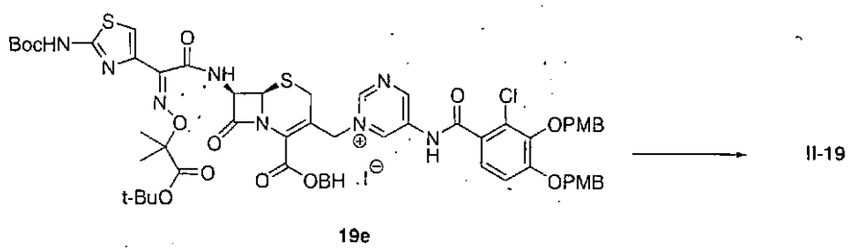
Síntesis del compuesto (II-19)



II-19



19a 19b 19c 19d



19e II-19

FORMULA 135

Etapa (1): Compuesto 19a + Compuesto 19b → Compuesto 19c

5-aminopiridina 19a (0.951 g, 10 mmol), compuesto 19b (4.72 g, 11.00 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1.486 g, 11.00 mmol), y sal de ácido clorhídrico (2.109 g, 11.00 mmol) de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida se disuelven en dimetilacetamida (19.5 ml), posteriormente se agita a 70°C durante 8.5 horas. Se añade agua destilada a la solución de reacción, y entonces el sólido precipitado se filtra. El residuo filtrado se lava con carbonato ácido de sodio acuoso saturado, se lava con agua destilada, y después se lava con diisopropiléter. El residuo se disuelve en metanol,

CC0432

seguido por agitación durante 3.5 horas bajo reflujo. La solución de reacción se filtra, y después el residuo filtrado se lava con metanol. El residuo se seca *in vacuo* para producir el compuesto 19c como un sólido blanco (1.41 g, 28%).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ (delta): 10.80 (1H, s), 9.09 (2H, s), 8.93 (1H, s), 7.48-7.26 (6H, m), 6.99 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 5.21 (2H, s), 4.93 (2H, s), 3.77 (3H, s), 3.75 (3H, s).

Etapa (2): Compuesto 19c + Compuesto 19d → Compuesto 19e

Compuesto 19c (0.506 g, 1.00 mmol) y compuesto 19d (0.940 g, 1.00 mmol) se disuelven en dimetilacetamida (3 ml), posteriormente se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. Dimetilformamida (30 ml) se añade a la solución de la reacción, seguido por enfriamiento a -40°C, y después tribromuro de fósforo (0.19 ml, 2.00 mmol) se añade a esto. La solución de reacción se agita a -40°C durante 3 horas, y después acetato de etilo y agua helada se añaden a esto. La capa orgánica se extrae con la operación de separación, luego se lava con salmuera saturada y, además se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El sulfato de magnesio se filtra, se evapora el solvente bajo presión reducida al compuesto 19e como un sólido formado. El 19e obtenido se utiliza para la siguiente reacción sin purificación.

Etapa (3): Compuesto 19e → Compuesto (II-19)

La cantidad total de compuesto 19e crudo obtenido por la reacción anterior se disuelve en cloruro de metileno (15 ml), posteriormente se enfría a -40°C. Anisol (1.09 ml, 10.0 mmol) y solución de cloruro de aluminio 2M/nitrometano (5.00 ml, 10.0 mmol) se añade a esto a su vez, seguido por agitación a 0°C durante 2 horas. A la solución de reacción se añade agua destilada, acetonitrilo, diisopropiléter, y la solución acuosa de ácido clorhídrico 2N, y luego se agita. Debido a que la precipitación aparece, el sobrenadante se separa por decantación. La capa acuosa se separa del sobrenadante por

la operación de separación. La capa acuosa se combina con la decantación del residuo, y después solución acuosa de ácido clorhídrico 2N y acetonitrilo se agregan para producir una solución homogénea. Resina de HP-20SS se añade a la solución, se concentra, se somete a cromatografía de columna que conecta la columna HP20SS y columna ODS posterior, y después se purifica. La solución resultante del compuesto deseado se concentra *in vacuo*, y después se liofiliza para producir el compuesto (II-19) como un polvo blanco (58 mg, 8%).

^{1}H-RMN (D_2O) δ (delta): 8.34 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.86 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.58 (1H, s), 6.35 (1H, d, J = 2.2 Hz), 5.79 (1H, d, J = 4.7 Hz), 5.46 (1H, d, J = 4.7 Hz), 5.12 (1H, d, J = 10.6 Hz), 5.03-4.66 (3H, m), 4.48 (1H, d, J = 10.6 Hz), 1.32 (6H, s).

EM (m+1) = 733

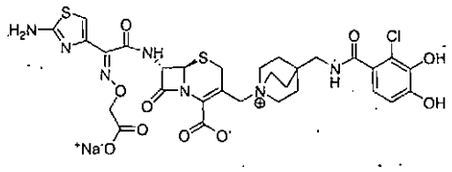
Análisis elemental para $C_{28}H_{24}ClN_8O_{10}S_2Na(NaHCO_3)_{1.5}(H_2O)_{6.1}$.

Calculado: C, 35.75; H, 3.83; Cl, 3.58; N, 11.31; S, 6.47; Na, 5.80 (%).

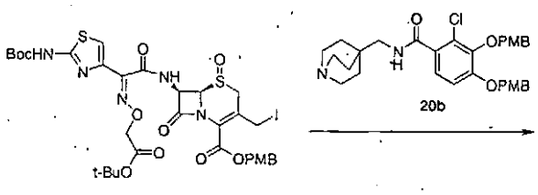
Encontrado: C, 35.53; H, 3.63; Cl, 5.26; N, 11.80; S, 6.59; Na, 3.04 (%).

EJEMPLO 62

Síntesis del compuesto (II-20)

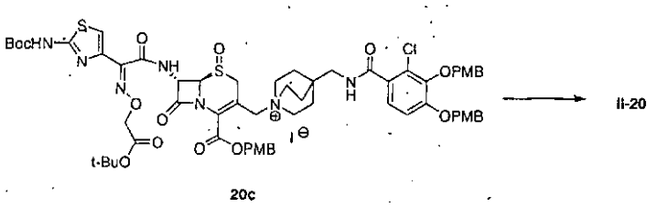


II-20



20a

20b



20c

Fórmula 136

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

Compuesto 20a (1.00 g, 1.16 mmol) y compuesto 20b (0.606 g, 1.10 mmol) se disuelven en dimetilformamida (3.5 ml), posteriormente se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Acetato de etilo y solución acuosa de ácido clorhídrico 0.1N se añaden después a la solución de la reacción. La capa orgánica se separa, se lava con solución acuosa de ácido clorhídrico 0.2N, se lava con salmuera saturada, y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio se filtra, y después se evapora el solvente bajo presión reducida para producir 20c como un sólido formado. El compuesto 20c obtenido se usa para la siguiente reacción sin purificación.

Etapa (2): Compuesto 20c → Compuesto (II-20)

La cantidad completa del compuesto 20c crudo obtenido por la reacción previa se trata de manera similar como se describe anteriormente para producir el compuesto (II-20) como un polvo blanco (63 mg, 10%).

^{1}H-RMN (D_2O) δ (delta): 7.00 (1H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.23 (1H; d, J = 2.6 Hz), 5.13 (1H, d, J = 2.6 Hz), 4.94-4.56 (3H, m), 4.33 (1H, d, J = 13.6 Hz), 3.97-3.85 (2H, m), 3.53-3.33 (8H; m), 1.98-1.91 (6H, m).

EM (m+1) = 751

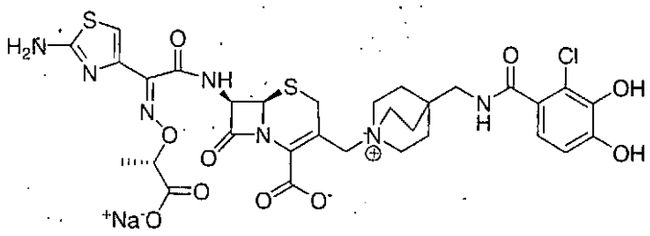
Análisis elemental para $C_{30}H_{31}ClN_7NaO_{10}S_2(NaHCO_3)_{0.5}(H_2O)_{4.5}$.

Calculado: C, 40.92; H, 4.56; Cl, 3.96; N, 10.95; S, 7.16; Na, 3.85 (%).

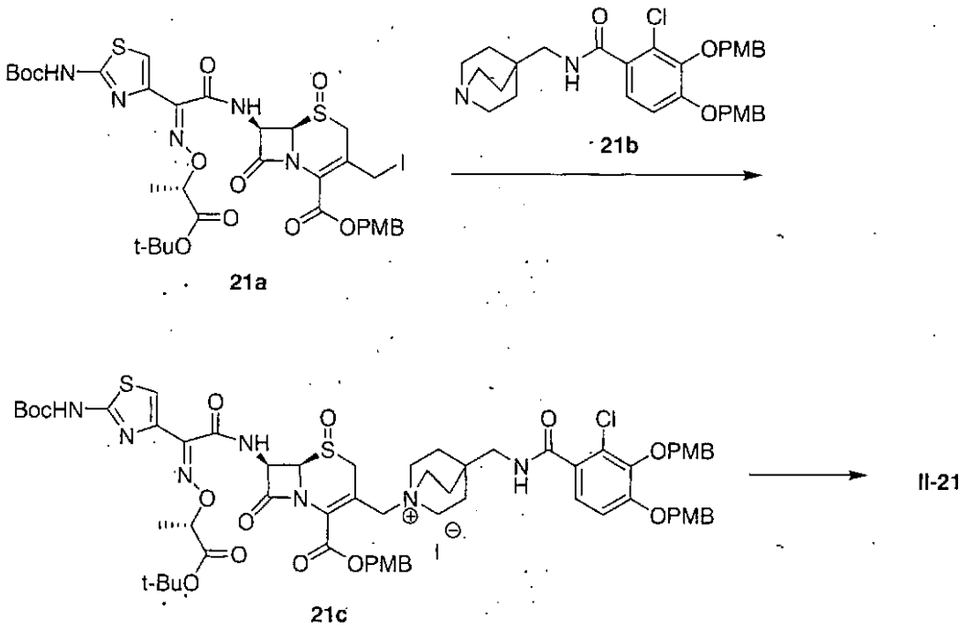
Encontrado: C, 40.76; H, 4.63; Cl, 4.09; N, 10.89; S, 7.34; Na, 2.77 (%).

EJEMPLO 63

Síntesis del compuesto (II-21)



II-21



Fórmula 137

Etapa (1): Compuesto 21a + Compuesto 21b → Compuesto 21c

Tratamiento similar al que se describe anteriormente produce el compuesto 20c como un sólido formado. El 20c obtenido se usa para la siguiente reacción sin purificación.

Etapa (2): Compuesto 21c → Compuesto (II-21)

La cantidad completa del compuesto 21c crudo obtenido por la reacción

previa se trata de manera similar a como se describe anteriormente para producir el compuesto (II-21) como un polvo blanco (406 mg, 48%).

^{1}H-RMN (D_2O) δ (delta): 6.98 (1H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.85 (1H, d, J = 5.0 Hz), 5.32 (1H, d, J = 5.0 Hz), 3.88-3.80 (2H, m), 4.86-4.55 (3H, m), 3.53-3.27 (8H, m), 1.94-1.88 (6H, m), 1.47 (3H, d, J = 7.1 Hz).

EM (m+1) = 765

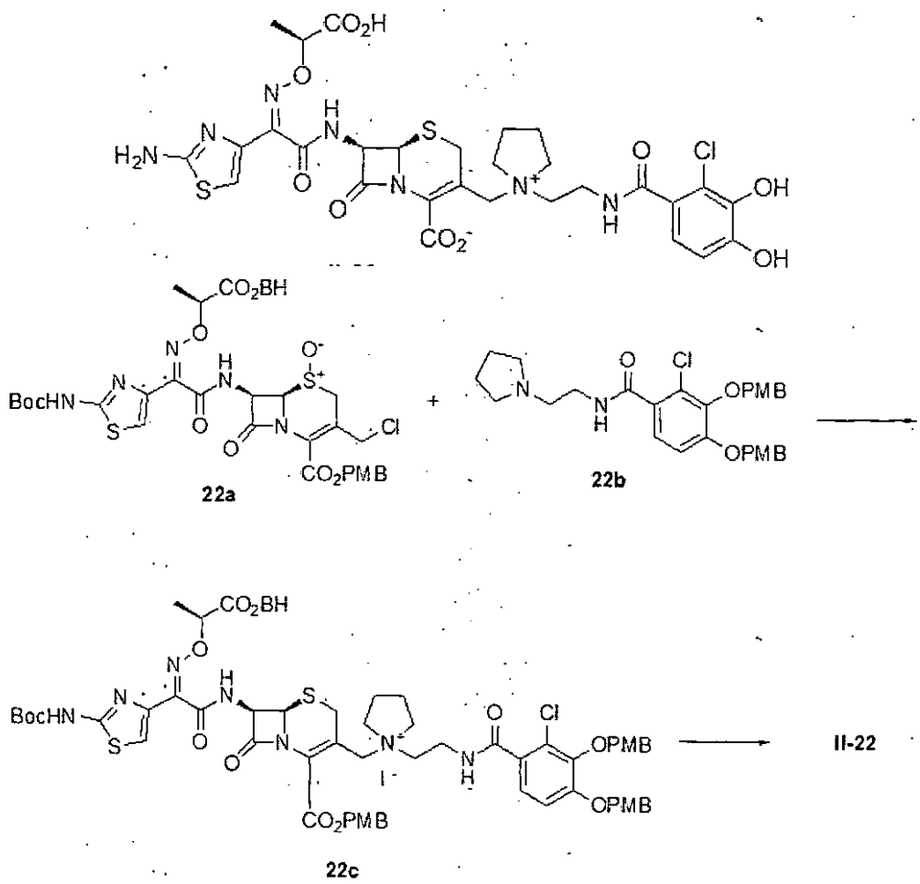
Análisis elemental para $C_{31}H_{33}ClN_7NaO_{10}S_2(NaHCO_3)_{0.5}(H_2O)_{4.5}$.

Calculado: C, 41.61; H, 4.71; Cl, 3.90; N, 10.78; S, 7.05; Na, 3.79 (%).

Encontrado: C, 41.78; H, 4.87; Cl, 4.01; N, 10.77; S, 7.07; Na, 2.74 (%).

EJEMPLO 64

Síntesis del compuesto (II-22)



000437

Fórmula 138

Etapa (1): Compuesto 22a + Compuesto 22b → Compuesto 22c

De acuerdo con un método similar al descrito en *Bioorg. Med. Chem.* 2007, 15, 6716, el compuesto 22a obtenido (892 mg, 1 mmol) y el compuesto 22b (525 mg, 0.99 mmol) se disuelven en dimetilacetamida (3 ml), y después yoduro de potasio (450 mg, 3 mmol) se añade a la solución de reacción en un baño de agua, posteriormente se agita a temperatura ambiente durante 100 minutos. Dimetilformamida (6 ml) se añade a la solución de reacción, seguido por enfriamiento a 0°C, yoduro de potasio (1.33 g, 8 mmol) y el cloruro de acetilo (0.43 ml, 6 mmol) se añade a esto a su vez, posteriormente se agita a la misma temperatura durante una hora. La solución de reacción después se diluye con acetato de etilo. Una solución acuosa de sulfito ácido de sodio al 10% se añade a esto, y después la capa orgánica se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, y luego se seca sobre sulfato de magnesio. Sulfato de magnesio se filtra, y después se concentra *in vacuo* para producir el compuesto 22c. Compuesto 22c se usa para la siguiente reacción sin purificación.

Etapa (2): Compuesto 22c → Compuesto (II-22)

La cantidad total del compuesto 22c crudo descrito anteriormente se disuelve en cloruro de metileno (8 ml) y anisol (1.1 ml, 10 mmol), y después se enfría a -40°C. Solución de cloruro de aluminio 2M/nitrometano (5 ml, 10 mmol) después se añade a esto, posteriormente se agita durante una hora en un baño de hielo. La solución de reacción se resuelve en una solución mezclada de solución acuosa de ácido clorhídrico 1N y acetonitrilo, y después diisopropiléter se añade a esto. Después de que la capa acuosa se separa, la resina HP-20SS se añade, y después se concentra *in vacuo*. La solución concentrada se somete a cromatografía de columna ODS eluyendo con agua-acetonitrilo. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentran *in vacuo*, y después se liofilizan para producir el compuesto (II-22) (338.3 mg, 46%) como un polvo.

CC0438

EM: 738.03 (M+H)

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ (delta): 9.60 (1H, d, J = 8.52 Hz), 8.48 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.28 (2H, br s), 6.88-6.78 (3H, m), 5.78 (1H, dd, J = 8.2, 5.2 Hz), 5.19 (1H, d, J = 5.2 Hz), 5.08 (1H, d, J = 13.5 Hz), 4.63 (1H, q, J = 7.2 Hz), 3.96 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.87 (1H, d, J = 16.5 Hz), 3.60-3.55 (9H, m), 2.17-2.01 (4H, m), 1.45 (3H, d, J = 7.2 Hz).

Análisis elemental para: $C_{29}H_{32}ClN_7O_{10}S_2 \bullet 5.1(H_2O)$.

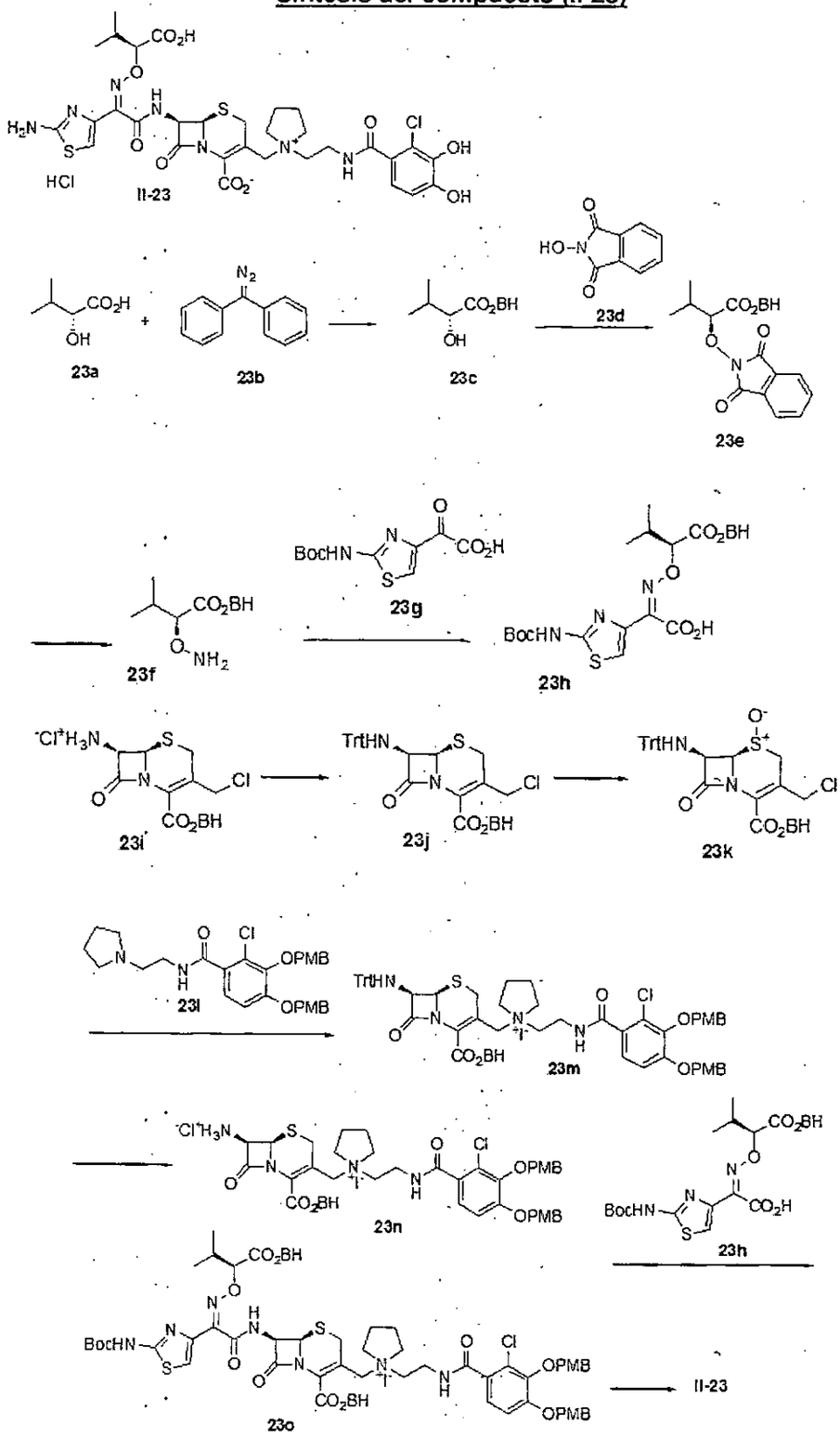
Calculado: C, 41.96; H, 5.12; N, 11.81; S, 7.73; Cl, 4.27 (%).

Encontrado: C, 41.91; H, 4.92; N, 12.07; S, 7.78; Cl, 4.08 (%).

000439

EJEMPLO 65

Síntesis del compuesto (II-23)



Fórmula 139

Etapa (1): Compuesto 23a + Compuesto 23b → Compuesto 23c

Compuesto (4 g, 33.9 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (50 ml). Mientras se agita, una solución de tetrahidrofurano (30 ml) de difenildiazometano 23b (6.91 g, 35.6 mmol) se añade gota a gota a esto. Después la solución de reacción se agita a temperatura ambiente por dos horas, se evapora el solvente bajo presión reducida. Después se añade n-hexano (100 ml) al residuo. El sólido resultante se filtra, y después se lava con n-hexano para producir el compuesto 23c (8.25 g, 86%) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 7.36-7.29 (10H, m), 6.96 (1H, s), 4.16 (1H, d, J = 3.2 Hz), 2.67 (1H, br s), 2.23-2.13 (1H, m), 1.02 (3H, d, J = 7.0Hz), 0.77 (3H, d, J = 7.0 Hz).

Etapa (2): Compuesto 23c + Compuesto 23d → Compuesto 23a

Compuesto 23c (8.17 g, 28.7 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (80 ml) y después trifenilfosfina (8.29 g, 31.6 mmol), el compuesto 23d (5.16 g, 31.6 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (6.15 ml, 31.6 mmol) se añade a esto a su vez. Después de agitar a temperatura ambiente durante tres horas, trifenilfosfina (1.51 g, 5.74 mmol), compuesto 23d (0.93 g, 5.74 mmol), y azodicarboxilato diisopropilo (1.1 ml, 5.74 mmol) se añadieron a esto a su vez, seguido por agitación adicional durante 45 minutos. El solvente se evapora bajo presión reducida, y después metanol (120 ml) se añade. El sólido resultante se filtra, y después se lava con metanol para producir el compuesto 23e (7.46 g, 60%) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 7.79-7.72 (4H, m), 7.38-7.20 (10H, m), 6.98 (1H, s), 4.65 (1H, d, J = 7.14 Hz), 2.45-2.34 (1H, m), 1.18 (3H, d, J = 6.73 Hz), 1.00 (3H, d, J = 6.73 Hz).

Etapa (3): Compuesto 23e →Compuesto 23f → Compuesto 23h

Compuesto 23e (3.01 g, 7 mmol) se disuelve en cloruro de metileno (30 ml), y después metilhidrazina (0.39 ml, 7.35 mmol) se añade a esto bajo enfriamiento con hielo, posteriormente se agita a la misma temperatura durante una hora. El sólido resultante después se elimina por filtración. Se añade metanol (15 ml) al filtrado, y después el compuesto 23g (2.00 g, 7.35 mmol) se añade a bajo enfriamiento con hielo, posteriormente se agita a la misma temperatura durante tres horas. El solvente después se evapora bajo presión reducida. Acetato de etilo y agua se añaden a esto, y después la capa orgánica se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio se filtra, y después se evapora el solvente bajo presión reducida. Después de la evaporación, acetato de etilo se añade al sólido resultante para producir el compuesto 23h (1.66 g, 44%) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 7.38-7.26 (10H, m), 6.94 (1H, s), 4.96 (1H, d, J = 3.7 Hz), 2.41-2.30 (1H, m), 1.07 (3H, d, J = 7.0 Hz), 0.85 (3H, d, J = 7.0 Hz).

EM: 552.22 (M-H).

Etapa (4): Compuesto 23i → Compuesto 23j

Compuesto 23i (45.1 g, 100 mmol) se suspende en cloruro de metileno (750 ml), y después 2,6-lutidina (24.5 ml, 210 mmol) y cloruro de tritilo (30.7 g, 110 mmol) se añade bajo enfriamiento con hielo en, a su vez, posteriormente se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añade 2,6-lutidina (5.8 ml, 50 mmol) se añade a la solución de la reacción, seguido por agitación 165 minutos, y después cloruro de tritilo (8.37 g, 30 mmol) se añade a esto, posteriormente se agita durante 30 minutos. Además se añade 2,6-lutidina (5.8 ml, 50 mmol) a la solución de reacción, y después se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. Una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N se añade a la solución de reacción, y después la capa orgánica se separa. La capa orgánica se lava con agua, se lava con salmuera saturada, y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio se remueve por filtración, y después se evapora

000442

para producir el compuesto 23j (84.7 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 7.51-7.24 (25H, m), 6.98 (1H, s), 4.80 (1H, dd, J = 9.8, 4.8 Hz), 4.28-4.43 (3H, m), 3.49 (1H, d, J = 18.1 Hz), 3.35 (1H, d, J = 18.1 Hz), 3.00 (1H, d, J = 9.9 Hz).

Etapa (5): Compuesto 23j → Compuesto 23k

El compuesto crudo 23j (84.7 g) obtenido como se describe anteriormente se disuelve en cloruro de metileno, y después una solución de ácido m-cloroperbenzóico (75%, 23 g, 100 mmol) en cloruro de metileno (200 ml) se añade a esto bajo enfriamiento con hielo, posteriormente se agita a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añade además ácido m-cloroperbenzóico (75%, 6.90 g, 30 mmol), seguido de agitación durante 30 minutos bajo enfriamiento con hielo. Una solución acuosa de carbonato ácido de sodio se añade a la solución de reacción, y después la capa orgánica se separa. La capa orgánica se lava con solución acuosa de sulfito de sodio al 5%, se lava con agua, se lava con salmuera saturada, y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio se remueve por filtración, y después se evapora el solvente bajo presión reducida. El residuo resultante se disuelve en una pequeña cantidad de cloruro de metileno, y después diisopropiléter se añade. Después de que el sólido resultante se filtra, el residuo filtrado se lava con diisopropiléter, y después se seca *in vacuo* para producir el compuesto 23k (59.8 g, 89%) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 7.57-7.28 (25H, m), 6.92 (1H, s), 4.89-4.84 (2H, m), 4.04 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.46-3.56 (3H, m), 3.05 (1H, d, J = 18.5 Hz).

Etapa (6): Compuesto 23k + Compuesto 23l → Compuesto 23m

Compuesto 23k (13.5 g, 20 mmol) y compuesto 23l (10.5 g, 20 mmol) se disuelve en dimetilacetamida (60 ml), y después se desgasifica en un baño de agua. Mientras la solución de reacción se agita, yoduro de potasio (8.99 g, 60 mml) se añade a

000243

esto, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 90 minutos. Dimetilformamida (100 ml) se añade a la solución de reacción bajo enfriamiento con hielo, seguido por desgasificación, y después yoduro de potasio (26.6 g, 160 mmol) y cloruro de acetilo (8.56 ml, 120 ml) se añade a esto a su vez, posteriormente se agita a la misma temperatura durante una hora. La solución de reacción después se vierte en una solución de sulfito ácido de sodio (68 g) se disuelve en salmuera (1200 ml). El sólido resultante se filtra, y después se lava con agua. El residuo filtrado se disuelve en cloruro de metileno, se lava con agua, y después se lava con salmuera saturada. La capa orgánica después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio se remueve por filtración, y luego se evapora el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto 23m (27.3 g).

Etapa (7): Compuesto 23m → Compuesto 23n

El compuesto 23m crudo (27.3 g) obtenido como se describe anteriormente se disuelve en acetona (130 ml), y después solución acuosa de ácido clorhídrico 6N (4.93 ml, 29.6 mmol) se añade a esto a temperatura ambiente durante 3.5 horas. Cloruro de metileno (500 ml) se añade a la solución de reacción para diluir, y después secar sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio se remueve por filtración, y después se evapora el solvente bajo presión reducida para producir 23n (26.6 g).

EM: 903.35 (M + H).

Etapa (8): Compuesto 23n + Compuesto 23h → Compuesto 23o

Compuesto 23n (1.18 g, 1.1 mmol), compuesto 23h (554 mg, 1 mmol), y sal de ácido clorhídrico (253 mg, 1.32 mmol) de N-(3-dimetilaminopropil)-N-'etilcarbodiimida se disuelven en cloruro de metileno (15 ml), y después se enfría a 0°C. Piridina (0.12 ml, 1.43 mmol) se añade a la solución de reacción, seguido de agitación durante una hora bajo enfriamiento con hielo. Solución acuosa de ácido clorhídrico 2N (1 ml), acetato de etilo y agua se añaden a la solución de reacción, y después la capa orgánica se separa.

La capa orgánica se lava con salmuera saturada, y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio se remueve por filtración, y después se evapora el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto 23o (1.52 g).

EM: 1438.58 (M + H)

Etapa (9): Compuesto 23o → Compuesto (II-23)

El compuesto crudo 23o (1.52 g) obtenido como se describe anteriormente se disuelve en cloruro de metileno (8 ml) y anisol (1.1 ml, 10 mmol), y después se enfría a -40°C. Solución de cloruro de aluminio 2M/nitrometano (5 ml, 10 mmol) se añade a esto, seguido por agitación a una temperatura entre -10°C y -5°C durante una hora. La solución de reacción se disuelve en una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N y acetonitrilo, y después la capa acuosa se separa. Después la capa acuosa se lava con diisopropiléter, resina HP-20SS se añade a esto, y luego se concentra *in vacuo*. La solución concentrada se somete a cromatografía de columna ODS, se eluye con solución acuosa de ácido clorhídrico-acetonitrilo. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentran *in vacuo*, y después se liofilizan para producir el compuesto (II-23) (195.9 mg, 26%) como un polvo.

EM: 766.07 (M+H).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ (delta): 9.67 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.53 (1H, t, J = 5.2 Hz), 6.82 (1H, s), 6.78-6.75 (2H, m), 5.93 (1H, dd, J = 8.0, 5.2 Hz), 5.31 (1H, d, J = 5.0 Hz), 4.66 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.36 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.29 (2H, d, J = 14.6 Hz), 3.99 (3H, d, J = 17.1 Hz), 3.62-3.40 (9H, m), 2.15-1.89 (5H, m), 0.96 (6H, dd, J = 5.1, 6.7 Hz).

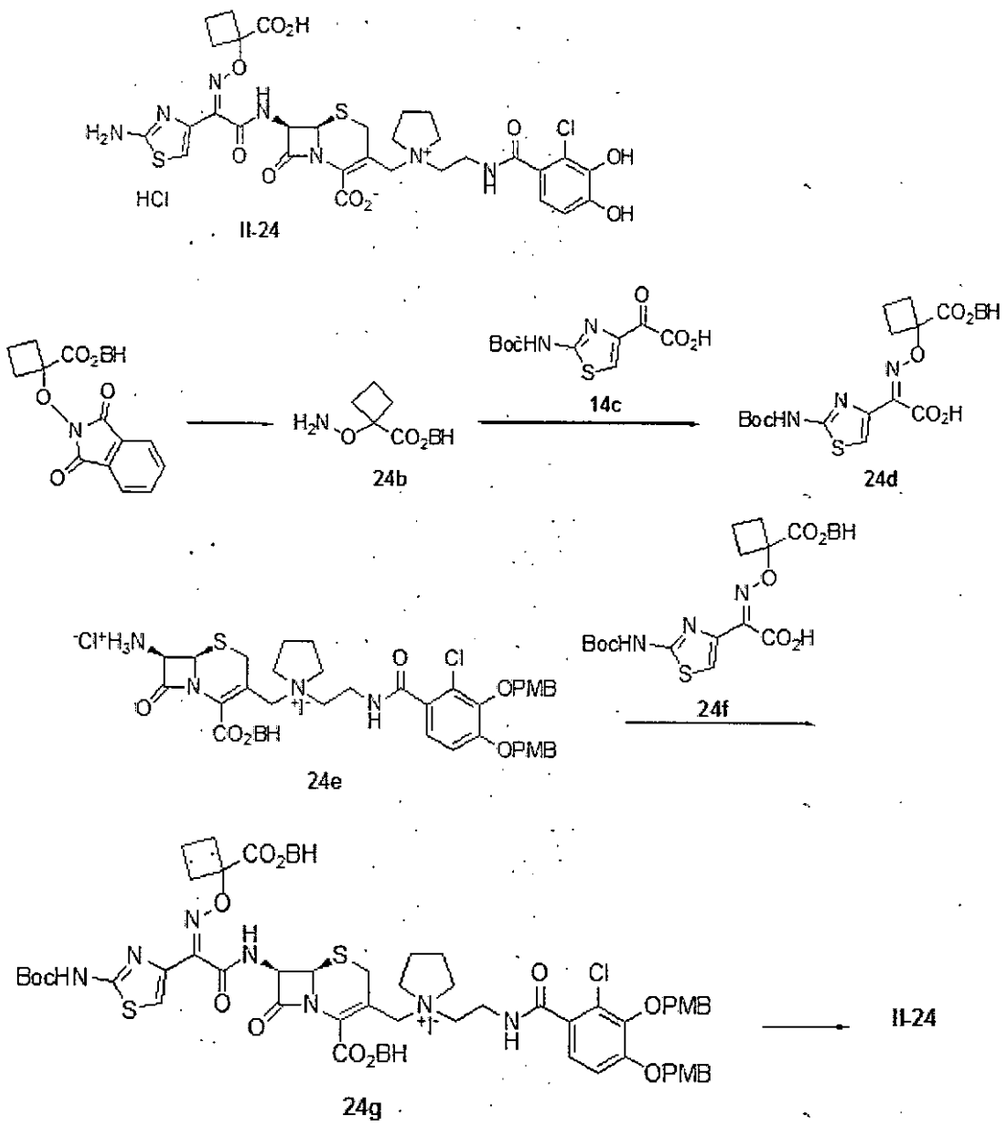
Análisis elemental para: $C_{31}H_{36}ClN_7O_{10}S_2 \cdot 4.2(H_2O) \cdot 1.9(HCl)$.

Calculado: C, 40.86; H, 5.12; N, 10.76; S, 7.04; Cl, 11.28 (%).

Encontrado: C, 40.86; H, 5.03; N, 10.72; S, 6.99; Cl, 11.20 (%).

EJEMPLO 66

Síntesis del compuesto (II-24)



Fórmula 140

Etapa (1): Compuesto 24a → Compuesto 24b → Compuesto 24d

Compuesto 24a (2.99 g, 7 mmol), sintetizados de manera similar por un método descrito en *Bioorg. Med. Chem.* 2007, 15, 6716, se disuelve en cloruro de metileno (30 ml). Metilhidrazina (0.37 ml, 7 mmol) después se añade a esto bajo enfriamiento con hielo, posteriormente se agita a la misma temperatura durante una hora.

000446

El sólido que aparece durante la reacción después se remueve por filtración. Metanol (15 ml) se añade al filtrado, y después el compuesto 24c (1.91 g, 7 mmol) se añade a esto bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación a la misma temperatura durante una hora. Después de agitar a temperatura ambiente, durante otras tres horas, acetato de etilo y solución acuosa de ácido clorhídrico 0.1N se añade a esto. La capa orgánica se separa, se lava con agua, lavado con salmuera saturada, y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de que sulfato de magnesio se remueve por filtración, el solvente se concentra *in vacuo*, y después diisopropiléter se añade al residuo. El sólido resultante se filtra, y después se lava con diisopropiléter para producir el compuesto 24d (2.29 g, 59%) como un sólido.

EM: 552.05 (M+H).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 7.37-7.23 (10H, m), 6.92 (1H, s), 2.64-2.51 (4H, m), 2.06-2.03 (2H, m), 1.55 (9H, s).

Etapa (2): Compuesto 24e + Compuesto 24f → Compuesto 24g → Compuesto (II-24)

Compuesto 24e (1.18 g, 1.1 mmol) y compuesto 24f (546 mg, 0.99 mmol) se usan, y el compuesto 24g y el compuesto (II-24) se obtienen de acuerdo con un procedimiento similar al que se describe anteriormente.

Compuesto 24g (1.67 g)

EM: 1437.59 (M+H).

Compuesto (II-24) (251.7 mg, 33%)

EM: 764.04 (M+H)

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ (delta): 9.75 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.55 (1H, br s), 6.86-6.78 (2H, m), 5.97 (1H, dd, J = 8.2, 5.2 Hz), 5.35 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.68 (1H, d, J = 14.6

Hz), 4.31 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.02 (1H, d, J = 17.1 Hz), 3.66-3.10 (9H, m), 2.78-2.67 (2H, m), 2.46-1.84 (10H, m).

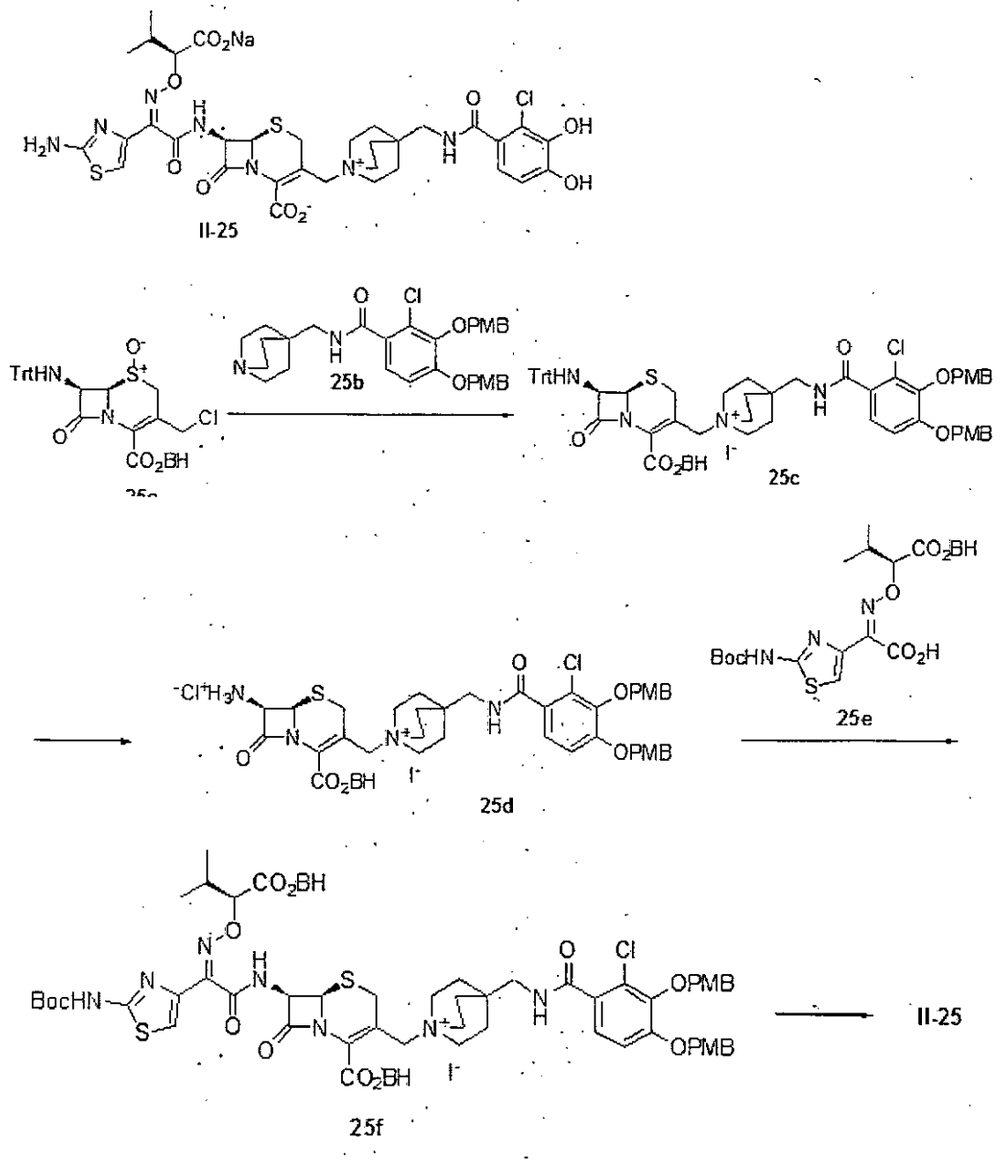
Análisis elemental para $C_{31}H_{34}ClN_7O_{10}S_2 \cdot 3.9(H_2O) \cdot 1.7(HCl)$.

Calculado: C, 41.53; H, 4.89; N, 10.94; S, 7.15; Cl, 10.68 (%).

Encontrado: C, 41.33; H, 4.85; N, 11.66; S, 6.89; Cl, 10.75 (%).

EJEMPLO 67

Síntesis del compuesto (II-25)



Fórmula 141

Etapa (1): Compuesto 25a + Compuesto 25b → Compuesto 25c

Compuesto 25a (1.91 g, 2.83 mmol) y el compuesto 25b (1.56 g, 2.83 mmol) se disuelven en dimetilacetamida (9 ml), y después se desgasifican en un baño de agua. Mientras la solución de reacción se agita, yoduro de potasio (1.27 g, 8.49 mmol) se añade a esto, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 40 minutos. Dimetilformamida (15 ml) se añade a la solución de reacción bajo enfriamiento con hielo, seguido por desgasificación, y después yoduro de potasio (3.76 g, 22.6 mmol) y cloruro de acetilo (1.21 ml, 17.0 mmol) se añaden a esto a su vez, posteriormente se agita a la misma temperatura durante una hora. La solución de reacción después se vierte en una solución de sulfito ácido de sodio (8.5 g) disuelta en salmuera (150 ml). El sólido resultante se filtra, y después se lava con agua. El sólido obtenido se disuelve en cloruro de metileno, se lava con agua, y después salmuera saturada. La capa orgánica después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio se remueve por filtración, y después se evapora el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto 25c (3.56 g).

EM: 1171.44 (M + H).

Etapa (2): Compuesto 25c → Compuesto 25d

El compuesto 25c crudo (3.56 g) obtenido como se describe anteriormente se disuelve en acetona (20 ml), y después solución acuosa de ácido clorhídrico 6N (0.68 ml, 4.06 mmol) se añade a esto, posteriormente se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. Cloruro de metileno y metanol se añaden a la solución de la reacción para diluir, y después secar sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio se remueve por filtración, y después se evapora el solvente bajo presión reducida para producir 25d (3.83 g).

EM: 929.56 (M + H).

Etapa (3): Compuesto 25d + Compuesto 25e → Compuesto 25f

Compuesto 25d (1.20 g, 1.1 mmol) y compuesto 25e (554 mg, 1 mmol) se usan, y el compuesto 25f (1.34 g) se obtiene de acuerdo con un procedimiento similar al que se describe anteriormente.

EM: 1464.89 (M + H)

Etapa (4): Compuesto 25f → Compuesto (II-25)

La cantidad total de 25f obtenido como se describe anteriormente se disuelve en cloruro de metileno (2 ml) y anisol (0.83 ml, 7.63 mmol), y después se enfría con hielo. Acido trifluoroacético (8.5 ml, 110 mmol) después se añade a esto, posteriormente se agita bajo enfriamiento con hielo durante una hora. Acido trifluoroacético (2 ml) se añade a esto, seguido por agitación a tèmperatura ambiente durante 30 minutos. Después de que el solvente se evapora bajo presión reducida, diisopropiléter se añade a esto, y después el sólido resultante se filtra. El sólido obtenido después se disuelve en acetonitrilo y una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N. Resina HP-20SS se añade a esto, y después se concentra *in vacuo*. La solución concentrada después se somete a cromatografía de columna ODS, se eluye con água-acetonitrilo. Una solución acuosa de hidróxido de sodio 0.2N después se añade a las fracciones que contienen el compuesto deseado para obtener una sal de sodio. El solvente se concentra *in vacuo*, y después se liofiliza para producir el compuesto (II-25) (201.2 mg, 29%) como un polvo.

EM: 792.21 (M+H)

^{1}H-RMN (D_2O) δ (delta): 6.97 (1H, s), 6.90-6.83 (2H, m), 5.85 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.34 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.58 (1H, d, J = 14.5 Hz), 4.34 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.89-3.83 (2H, m), 3.50-3.33 (9H, m), 2.15-2.13 (1H, m), 1.98-1.84 (6H, m), 0.99 (6H, t, J = 6.9 Hz).

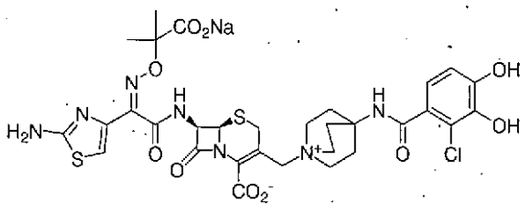
Análisis elemental para $C_{33}H_{37}ClN_7O_{10}S_2Na \cdot 4.8(H_2O) \cdot 0.1(NaHCO_3)$.

Calculado: C, 43.73; H, 5.18; N, 10.78; S, 7.05; Cl, 3.90; Na, 2.78 (%).

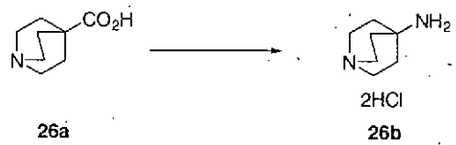
Encontrado: C, 43.87; H, 5.17; N, 10.72; S, 6.63; Cl, 3.94; Na, 2.88 (%).

EJEMPLO 68

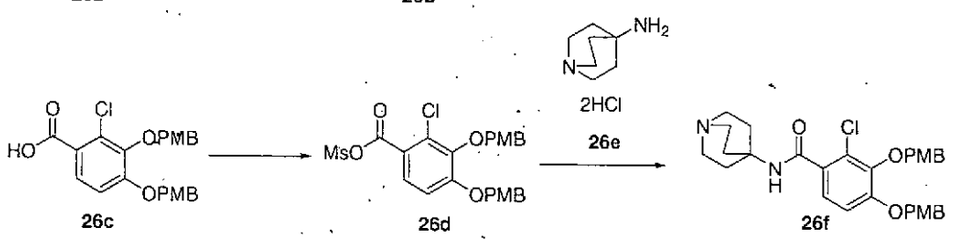
Síntesis del compuesto (II-26)



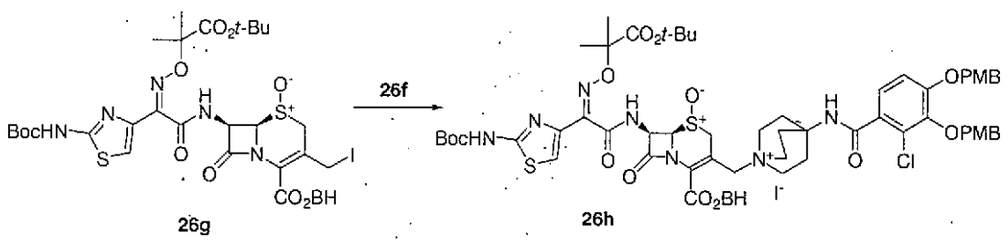
II-26



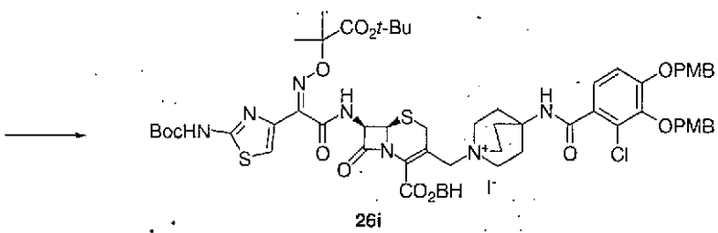
26a 26b



26c 26d 26e 26f



26g 26h



26i II-26

Fórmula 142

Etapa (1): Compuesto 26a → Compuesto 26b

Al compuesto 26a (1g, 6.44 mmol), sintetizado de manera similar por un

método descrito en *Helv. Chim. Acta*. 1954, 37, 1672, se añade cloruro de tionilo (7 ml), posteriormente se calienta a reflujo durante dos horas. Después cloruro de tionilo se evapora bajo presión reducida, xileno se añade a esto, y después se concentra *in vacuo* otra vez. La solución concentrada se enfría a 0°C, y después una solución acuosa (25 ml) de azida de sodio (1.67 g, 25.7 mmol) se añade a esto con agitación, seguido de agitación a la misma temperatura durante 10 minutos. Carbonato de potasio después se añade a la solución de reacción hasta que cesa la efervescencia. Después de la extracción con tolueno, la capa orgánica se lava con sulfato de magnesio anhidro, y después sulfato de magnesio se remueve por filtración. La solución resultante después se calienta a reflujo durante 45 minutos. Después la extracción con solución acuosa de ácido clorhídrico 6N, la capa acuosa separada además se calienta a reflujo durante 150 minutos. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y después se concentra *in vacuo*. Después isopropanol se añade al residuo, el sólido resultante se filtra, se lava con isopropanol, y después se seca *in vacuo* para producir el compuesto 26b (655.9 mg, 51%).

^{1}H-RMN (D_2O) δ (delta): 3.57 (6H, t, J = 7.6 Hz), 2.26 (6H, t, J = 7.6 Hz).

EM: 127.11 (M+H).

Etapa (2): Compuesto 26c → Compuesto 26d + Compuesto 26b → Compuesto 26e

Compuesto 26c (858 mg, 2 mmol) se disuelve en dimetilacetamida (9 ml), y después se enfría a -15 ° C. Trietilamina (0.33 ml, 2.4 mmol) se añade a la solución, y después cloruro de metanosulfonilo (0.20 ml, 2.6 mmol) se añade a esto, seguido de agitación durante 30 minutos a temperatura entre -10°C y -5°C. La solución de reacción se enfría a -15°C, y después trietilamina (0.92 ml, 7.2 mmol) y el compuesto 26b (478 mg, 2.4 mmol) se añaden a esto a su vez, posteriormente se agita durante 90 minutos bajo enfriamiento con hielo. Una solución acuosa de hidróxido de sodio 0.2 N se añade a la solución de reacción, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se

lava con agua, se lava con salmuera saturada, y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio se remueve por filtración, y después el solvente se concentra *in vacuo*. La solución concentrada se somete a cromatografía de columna en gel de sílice, se eluye con cloroformo/metanol. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentran *in vacuo* para producir el compuesto 26e (459.5 mg, 43%).

EM: 537.19 (M + H).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 7.37-7.34 (4H, m), 6.91 (2H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 6.83 (2H, d, J = 8.5 Hz), 5.85 (1H, br s), 5.08 (2H, s), 4.94 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.01 (6H, t, J = 7.6 Hz), 1.98 (6H, t, J = 7.6 Hz).

Etapa (3): Compuesto 26f + Compuesto 26e → Compuesto 26g

Compuesto 26f (450 mg, 0.84 mmol) se disuelve en dimetilformamida (3 ml), después se gasifica. Compuesto 26e (783 mg, 0.84 mmol) después se añade a esto, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 40 minutos. Después la solución de reacción se diluye con acetato de etilo, se añade solución acuosa de sulfito ácido de sodio al 10%, y luego la capa orgánica se separa. La capa orgánica se lava con agua, y después se lavan con salmuera saturada. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, y después sulfato de magnesio se filtra. El solvente se evapora bajo presión reducida para producir el compuesto 26g (1.04 g).

EM: 1343.92 (M + H).

Etapa (4): Compuesto 26g → Compuesto 26h

La cantidad total (1.04 g) del compuesto 26g crudo obtenido como se describe anteriormente se disuelve en dimetilformamida (6 ml), y después se enfría a -40°C. Tribromuro de fósforo (0.10 ml, 1.06 mmol) se añade a la solución de reacción, seguido por agitación a la misma temperatura durante 40 minutos. Acetato de etilo se añade a la solución de reacción para diluir, y después la capa orgánica se separa. La capa

000153

orgánica se lava con agua, y después se lava con salmuera saturada. Después la capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, el sulfato de magnesio se filtra, y después se evapora el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto 26h (931 mg).

EM: 1327.87 (M + H)

Etapa (5): Compuesto 26h → Compuesto (II-26)

La cantidad completa (931 mg) del compuesto 26h crudo obtenido como se describe anteriormente se usa, y se tratado de acuerdo con un procedimiento similar al que se describe anteriormente, y por lo tanto el compuesto (II-26) (292.7 mg, 59%) se obtiene como polvo.

EM: 764.28 (M + H).

^{1}H-RMN (D_2O) δ (delta): 6.99 (1.0H, s), 6.89 (2H, dd, J = 8.1, 14.5 Hz), 5.89 (1H, d, J = 5.0 Hz), 5.37 (1H, d, J = 5.0 Hz), 4.63 (1H, d, J = 13.1 Hz), 3.92 (2H, dd, J = 15.0, 10.4 Hz), 3.49-3.79 (6H, m), 3.43 (1H, d, J = 17.5 Hz), 2.34-2.56 (6H, m), 1.52 (6H, d, J = 4.6 Hz).

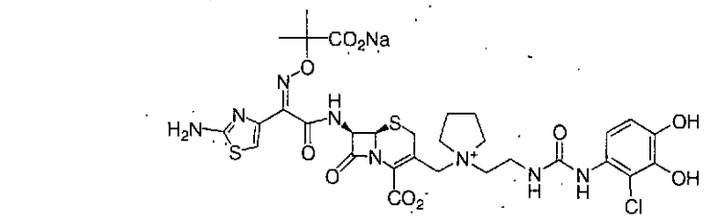
Análisis elemental para $C_{31}H_{33}ClN_7O_{10}S_2Na•6.6(H_2O)•0.2(NaHCO_3)$.

Calculado: C, 40.65; H, 5.07; N, 10.64; S, 6.96; Cl, 3.85; Na, 2.99 (%).

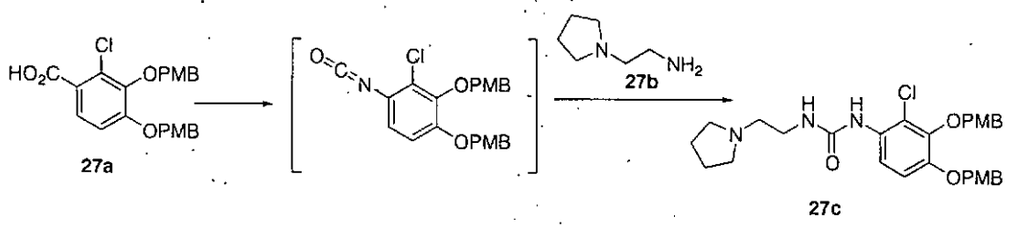
Encontrado: C, 40.54; H, 4.85; N, 10.81; S, 7.26; Cl, 3.79; Na, 3.05 (%).

EJEMPLO 69

Síntesis del compuesto (II-27)

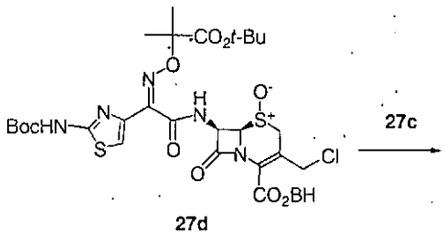


II-27

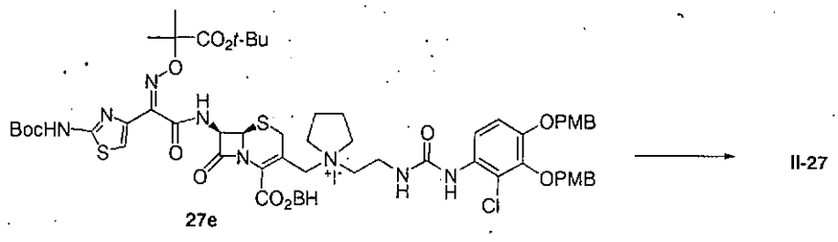


27a

27c



27d



27e

II-27

Fórmula 143

Etapa (1): Compuesto 27a + Compuesto 27b → Compuesto 27c

Compuesto 27a (2.14 g, 5 mmol) se suspende en tolueno (25 ml), y después trietilamina (0.83 ml, 6 mmol) y difenilfosforil azida (1.29 ml, 6 mmol) se añaden a esto a su vez, seguido por calentamiento a reflujo durante una hora. Compuesto 27b (0.86 g, 7.5 mmol) después se añade, posteriormente se calienta a reflujo durante otras dos horas. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y después se evapora el

solvente bajo presión reducida. Se añade agua al residuo, seguido por la extracción con acetato de etilo y tetrahidrofurano, y después se concentra la capa orgánica *in vacuo*. Isopropanol se añáde al residuo resultante, y después el sólido resultante se filtra para producir 27c (1.84 g, 68%).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ (delta): 8.65 (1H, br s), 7.91 (1H, br s), 7.67 (1H, dd, J = 14.9, 9.6 Hz), 7.39 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.29 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 18.4, 8.9 Hz), 6.95 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.86 (2H, d, J = 7.8 Hz), 5.06 (2H, s), 4.89 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.29-3.10 (2H, m), 2.48-2.42 (6H, m), 1.70-1.67 (4H, m).

EM: 540.36 (M+H).

Etapa (2): Compuesto 27d + Compuesto 27c → Compuesto 27e

Compuesto 27d (1011 mg, 1.2 mmol) se disuelve en dimetilacetamida (5 ml), y después se desgasifica en un baño de agua. Yoduro de potasio (540 mg, 3.6 mmol) después se añade a esto, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 20 minutos. Compuesto 27c (648 mg, 1.2 mmol) se añade a la solución de reacción, posteriormente se agita a temperatura ambiente durante una hora. Acetato de etilo y el agua se añaden a la solución de reacción, e insolubles se remueven por la filtración. La capa orgánica separada del filtrado se lava con solución acuosa de sulfito ácido de sodio al 10%, se lava con agua, se lava con salmuera saturada, y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio se remueve por filtración, y después el solvente se concentra *in vacuo*. El residuo concentrado se disuelve en dimetilformamida (12 ml), y después se enfría a -40°C. Tribromuro de fósforo (0.17 ml, 1.84 mmol) se añade a esto, seguido por agitación a la misma temperatura durante 90 minutos. Acetato de etilo se añade a la solución de reacción para diluir, y después agua se añade a esto. La capa orgánica se separa, y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Sulfato de magnesio se filtra, y después se evapora el solvente bajo presión reducida para producir el compuesto 27e (1.05 g).

000156

EM: 1330.11 (M+H)

Etapa (3): Compuesto 27e → Compuesto (II-27)

La cantidad total (1.05 g), del compuesto crudo 27e obtenido como se describe anteriormente se usa; y se trata de acuerdo con un procedimiento similar al descrito anteriormente, y por lo tanto el compuesto (II-27) (90.7 mg, 16%) se obtiene como polvo.

EM: 767.37 (M + H).

^{1}H-RMN (D_2O) δ (delta): 6.99 (1H, s), 6.88 (2H, s), 5.87 (1H, d, J = 4.9 Hz), 5.35 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.78 (1H, d, J = 14.0Hz, 4.08 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.91 (1H, d, J = 16.9 Hz), 3.76-3.33 (9H, m), 2.25-2.15 (4H, m), 1.50 (6H, d, J = 4.1 Hz).

Análisis elemental para $C_{30}H_{34}ClN_8O_{10}S_2Na•5.7(H_2O)$.

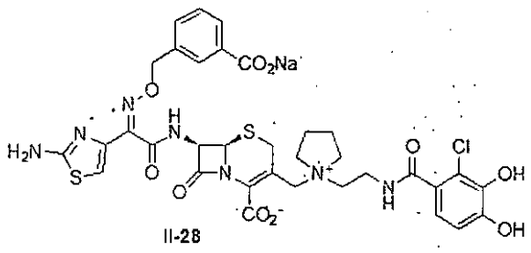
Calculado: C, 40.40; H, 5.13; N, 12.56; S, 7.19; Cl, 3.98; Na, 2.58 (%).

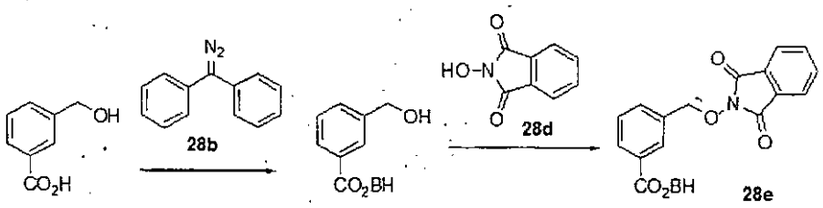
Encontrado: C, 40.37; H, 5.00; N, 12.48; S, 7.48; Cl, 3.83; Na, 2.36 (%).

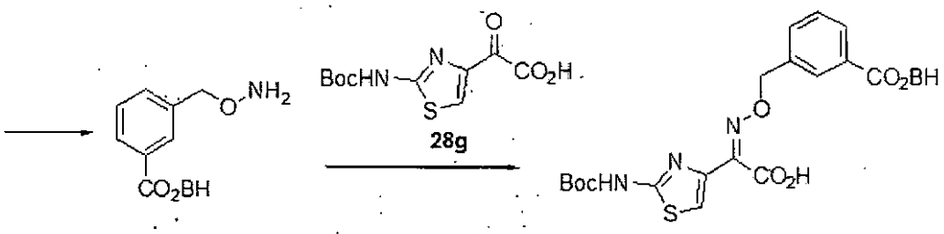
000457

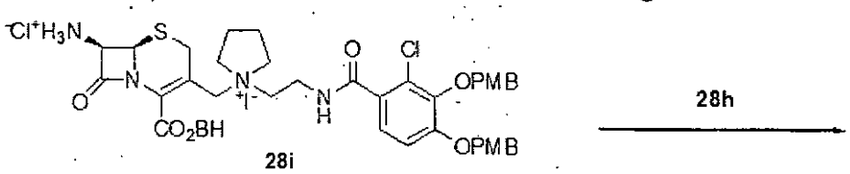
EJEMPLO 70

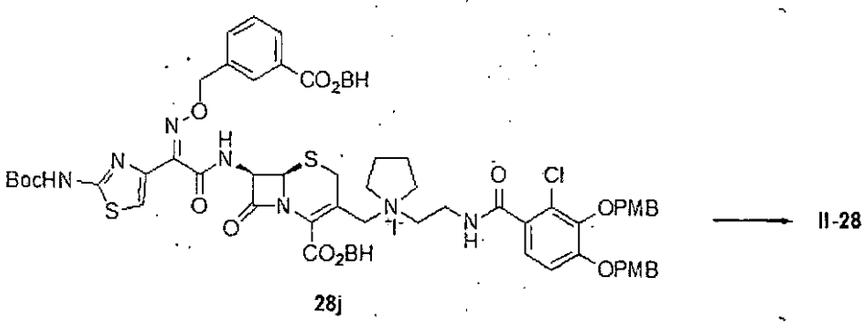
Síntesis del compuesto (II-28)











Fórmula 144

Etapa (1): Compuesto 28a + Compuesto 28b → Compuesto 28c

Compuesto 28a (4.29 g, 28.2 mmol), se sintetiza de manera similar por un

método descrito en *J. Org. Chem.* 1993, 58, 6372, se disuelve en tetrahidrofurano (40 ml), y después se añade difenildiazometano 28b (8.21 g, 42.3 mmol), seguido por calentamiento a reflujo durante 20 horas. El solvente se evapora bajo presión reducida, y después se somete a cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-hexano. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentran in vacuo para producir el compuesto 28c (7.95 g, 89%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 8.11 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.48-7.26 (9H, m), 7.12 (1H, s), 4.76 (2H, d, J = 5.7 Hz), 1.78 (1H, t, J = 5.7 Hz).

Etapa (2): Compuesto 28c + Compuesto 28d → Compuesto 28e

Al compuesto 28c (7.95 g, 25.0 mmol) se añade tetrahidrofurano (140 ml), y después N-hidroxiftalimida 28d (4.89 g, 30 mmol) y trifenilfosfina (7.86 g, 30 mmol) se añade a esto a su vez, posteriormente se enfría a 0°C. Después se añade diisopropil azodicarboxilato (7.28 ml, 37.5 mmol) a la solución de reacción, seguido por agitación a temperatura ambiente durante dos horas. El solvente se evapora bajo presión reducida. Después se añade metanol al residuo resultante bajo enfriamiento con hielo, el sólido resultante se filtra, y después se seca *in vacuo* para producir el compuesto 28e (7.84 g, 68%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 8.24 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.85-7.78 (3H, m), 7.75-7.68 (2H, m), 7.51 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.43 (4H, dd, J = 7.9, 1.4 Hz), 7.38-7.26 (6H, m), 7.10 (1H, s), 5.27 (2H, s).

Etapa (3): Compuesto 28e → Compuesto 28f → Compuesto 28h

Al compuesto 28e (5.56 g, 12 mmol) se añade cloruro de metileno (25 ml), y después metilhidrazina (0.64 ml, 12 mmol) se añade a esto bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación a la misma temperatura durante una hora. El solvente se evapora

bajo presión reducida, y después metanol (45 ml) se añade. Bajo enfriamiento con hielo, el compuesto 28g (3.27 g, 12 mmol) después se añade, posteriormente se agita durante tres horas. El solvente se evapora bajo presión reducida, y después acetato de etilo, tetrahidrofurano, y salmuera saturada se añaden a esto. La capa orgánica se separa, y después el solvente se evapora bajo presión reducida para producir el compuesto 28h (7.49 g, 97%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 8.11 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.46-7.24 (12H, m), 7.12 (1H, s), 5.26 (2H, s).

Etapa (4): Compuesto 28i + Compuesto 28h → Compuesto 28j

Compuesto 28i (1.60 g, 1.5 mmol) y Compuesto 28h (793 mg, 1.35 mmol) se usan, y Compuesto 28j (1.68 g) se obtiene de acuerdo con un procedimiento similar al descrito anteriormente.

EM: 1472.84 (M + H).

Etapa (5): Compuesto 28j → Compuesto (II-28)

La cantidad completa del compuesto 28j crudo obtenido como se describe anteriormente se disuelve en cloruro de metileno (3 ml) y anisol (1.07 ml, 9.78 mmol), y después se enfría a 0°C. Después se añade ácido trifluoroacético (12 ml, 110 mmol) a la solución de reacción, seguido por agitación durante 30 minutos bajo enfriamiento con hielo. Además se añade ácido trifluoroacético (4 ml) a la solución de la reacción, posteriormente se agita a temperatura ambiente durante 90 minutos. Después de que el solvente se evapora bajo presión reducida, diisopropiléter se añade, y después el sólido resultante se filtra. El sólido se disuelve en acetonitrilo y solución acuosa de ácido clorhídrico 1N, y después la resina HP-20SS se añade. El solvente se concentra *in vacuo*, se somete a cromatografía de columna ODS, se eluye con agua-acetonitrilo. Una solución acuosa de hidróxido sodio 0.2 N se usa para las fracciones que contienen el compuesto

deseado para obtener una sal de sodio. Las fracciones se concentran *in vacuo*, y después se liofilizan para producir el compuesto (II-28) (204.6 mg, 23%) como un polvo.

EM: 800.24 (M+H).

^{1}H-RMN (D_2O) δ (delta): 7.90 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 7.63 Hz), 7.55 (1H, d, J = 7.17 Hz), 7.41 (1H, t, J = 7.93 Hz), 6.97-6.92 (2H, m), 6.82 (1H, d, J = 8.08 Hz), 5.75 (1H, d, J = 4.88 Hz), 5.26 (2H, s), 5.21, 4.73 (1H, d, J = 4.88 Hz) (1H, d, J = 4.88 Hz), 4.10 (1H, d, J = 14.64 Hz), 3.93-3.47 (9H, m), 3.27 (1H, d, J = 16.62 Hz), 2.12-2.26 (4H, m).

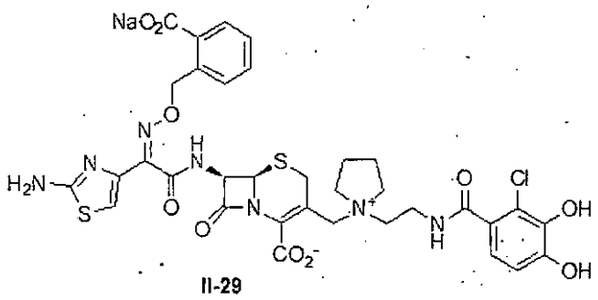
Análisis elemental para $C_{34}H_{33}ClN_7O_{10}S_2Na•5.2(H_2O)•0.1(NaHCO_3)$.

Calculado: C, 44.31; H, 4.74; N, 10.61; S, 6.94; Cl, 3.84; Na, 2.74 (%).

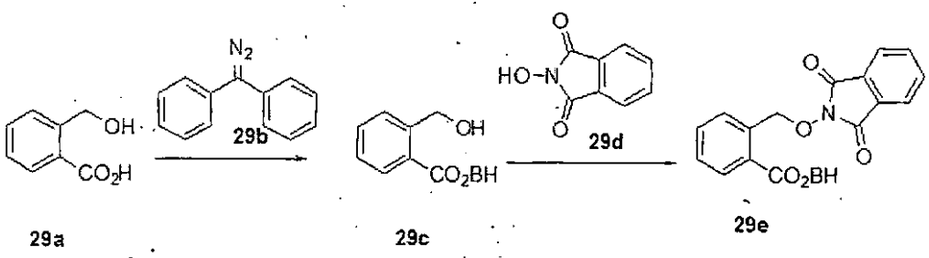
Encontrado: C, 44.16; H, 4.62; N, 10.77; S, 7.12; Cl, 4.07; Na, 2.86 (%).

EJEMPLO 71

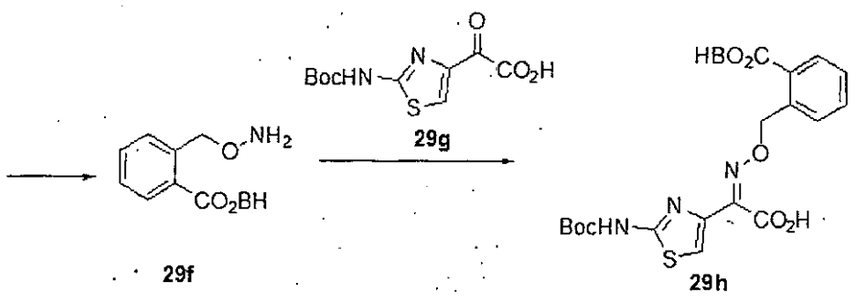
Síntesis del compuesto (II-29)



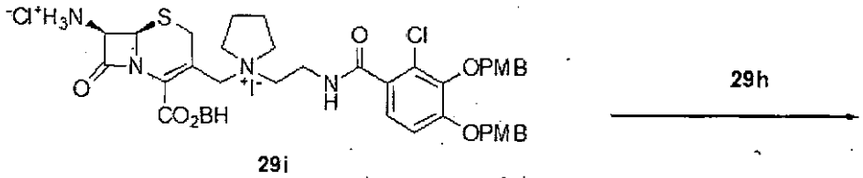
II-29



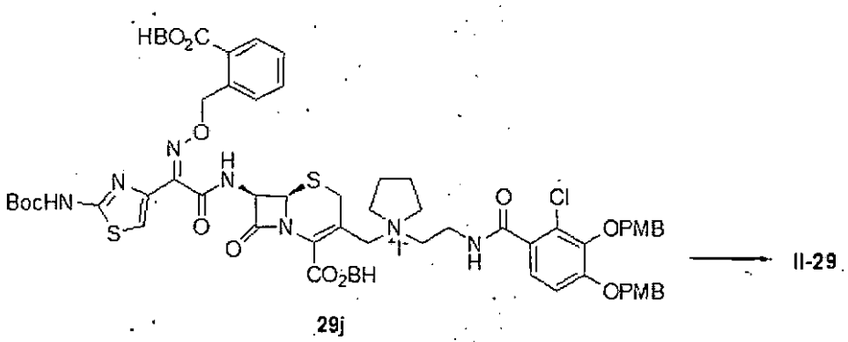
29a 29c 29e



29f 29h



29i



29j

C00462

Fórmula 145

Etapa (1): Compuesto 29a → Compuesto 29h

Compuesto 29a, se sintetiza de manera similar por el método descrito en *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 1856 se usa, y el compuesto 29h se obtiene de acuerdo con un procedimiento similar al que se describe anteriormente.

Compuesto 29c (7.75 g, 107%)

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 8.18 (1H, dd, J = 8.5, 1.1 Hz), 7.55 (1H, td, J = 7.5, 1.2 Hz), 7.47-7.25 (12H, m), 7.11 (1H, s), 4.76 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.72 (1H, t, J = 7.4 Hz).

Compuesto 29e (10.2 g, 90%)

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 8.16 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.86-7.70 (5H, m), 7.59 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.46-7.24 (11H, m), 7.05 (1H, s), 5.66 (2H, s).

Compuesto 29h (4.03 g, 69%)

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 8.08 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.52-7.24 (13H, m), 7.06 (1H, s), 5.66 (2H, s).

EM: 588.20 (M+H).

Etapa (2): Compuesto 29i + Compuesto 29h → Compuesto 29j → Compuesto (II-29)

Compuesto 29i (793 mg, 1.35 mmol) y compuesto 29h (793 mg, 1.35 mmol) se usan, y el compuesto (II-29) se obtiene de acuerdo con un procedimiento similar al que se describe anteriormente.

Compuesto 29j (1.78 g)

000463

EM: 1473.89 (M+H).

Compuesto (II-29) (157.3 mg, 17%)

EM: 800.23 (M+H)

^{1}H-RMN (D_2O) δ (delta): 7.52-7.44 (2H, m), 7.40-7.30 (2H, m), 6.95 (1H, s), 6.90 (1H, d, J = 8.24 Hz), 6.82 (1H, d, J = 8.24 Hz), 5.80 (1H, d, J = 4.73 Hz), 5.44 (2H, s), 5.28 (1H, d, J = 5.03 Hz), 4.83 (1H, d, J = 14.18 Hz), 4.10 (1H, d, J = 14.18 Hz), 3.92-3.36 (10H, m), 2.21-2.18 (4H, m).

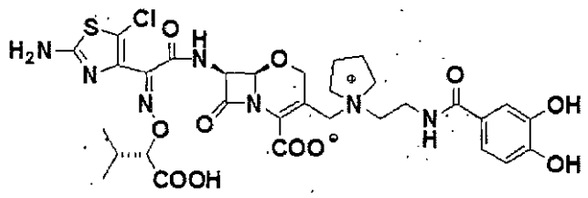
Análisis elemental para $C_{34}H_{33}ClN_7O_{10}S_2Na•4.6(H_2O)•0.2(NaHCO_3)$.

Calculado: C, 44.56; H, 4.64; N, 10.64; S, 6.96; Cl, 3.85; Na, 2.99 (%).

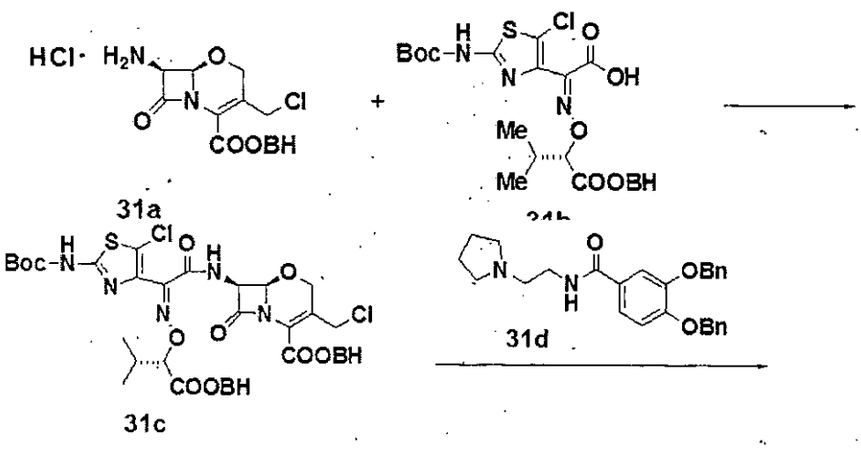
Encontrado: C, 44.51; H, 4.60; N, 10.71; S, 6.85; Cl, 3.74; Na, 2.98 (%).

EJEMPLO 73

Síntesis del compuesto (II-31)



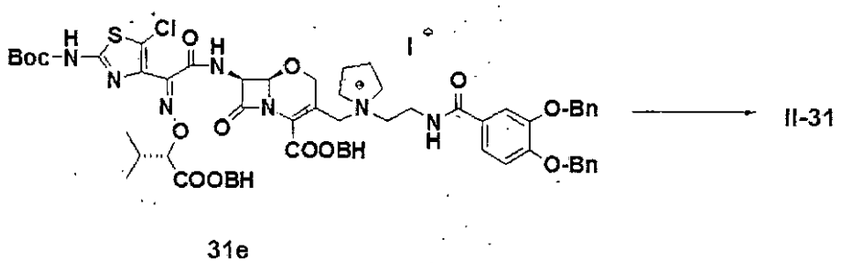
II-31



31a

31c

31d



31e

II-31

Fórmula 146

Etapa (1): Compuesto 31a + Compuesto 31b → Compuesto 31c

Compuesto 31a (2.18 g, 5 mmol) y compuesto 31b (2.94 g, 5 mmol) se suspende en cloruro de metileno (20 ml). Sal piridina (0.48 ml) y sal de ácido clorhídrico (1.05 g) de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida después se añaden a esto con enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 30 minutos. La solución de reacción se diluye con acetato de etilo y agua, y después la capa orgánica se separa. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se

concentra *in vacuo*. El residuo se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice para producir el compuesto 31c (3.82 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (delta): 0.93 (3H, d, J = 3.9 Hz), 0.95 (3H, d, J = 4.8 Hz), 1.47 (9H, s), 2.15-2.20 (1H, m), 4.40-4.66 (5H, m), 5.33 (1H, d, J = 3.0 Hz), 5.82 (1H, dd, J = 3.0, 7.0 Hz), 6.89 (1H, s), 6.94 (11H, s), 7.12-7.63 (21H, m), 9.39 (1H, d, J = 6 Hz).

Etapa (2): Compuesto 31c + Compuesto 31d → Compuesto 31e → Compuesto (II-31)

Compuesto se disuelve en DMF (volumen 5 veces), y después yoduro de potasio (1.5 equivalentes) y compuesto 31d (mol equivalente) se añade a esto, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se añade lentamente a salmuera al 5% agitada (volumen 50 veces), y después los depósitos precipitados se filtran. El sólido filtrado se lava con agua, se suspende en el agua, y después se liofiliza para producir el producto 31e crudo (100%). El producto crudo 31e se disuelve en cloruro de metileno (volumen 20 veces) y nitrometano (volumen 10 veces). Anisol (10 equivalentes), seguido por solución de cloruro de aluminio 2M/nitrometano (10 equivalentes) después se añade a temperatura ambiente, posteriormente se agita durante 1 hora. Después de la reacción, la solución de reacción se vierte en ácido clorhídrico 1N frío/acetonitrilo/diisopropiléter (3/1/5). La capa acuosa se separa, y después se somete a cromatografía de columna HP-20 para purificarla. Después de eluir con acetonitrilo agua, los eluidos se concentran *in vacuo*, y después se liofiliza para producir el compuesto (II-31).

LC/EM (ES +): 750 (M+H+)

IR (KBr) cm-1: 3309, 1784, 1667, 1608, 1532

Análisis elemental para $C_{31}H_{36}ClN_7O_{11}S•3.6H_2O$.

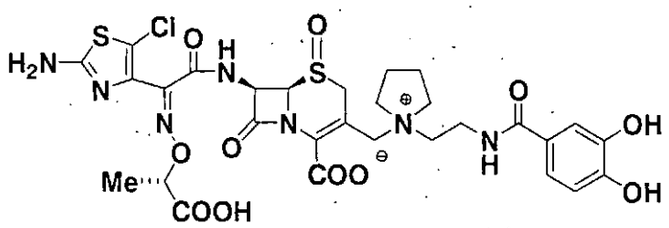
Calculado: C, 45.68; H, 5.34; N, 12.03; Cl, 4.35; S, 3.93 (%).

Encontrado: C, 45.56; H, 5.02; N, 12.25; Cl, 4.56; S, 4.06 (%).

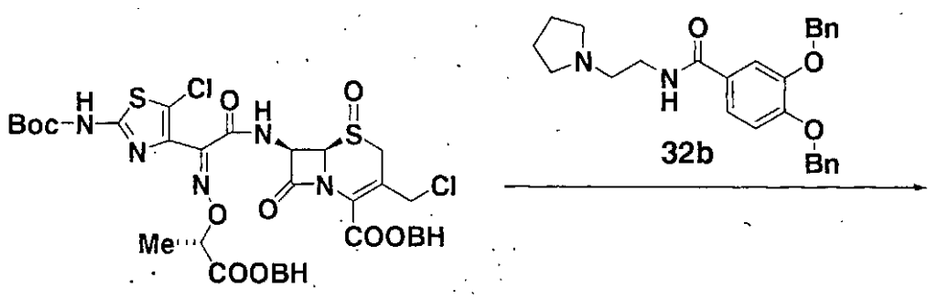
000466

EJEMPLO 74

Síntesis del compuesto (II-32)

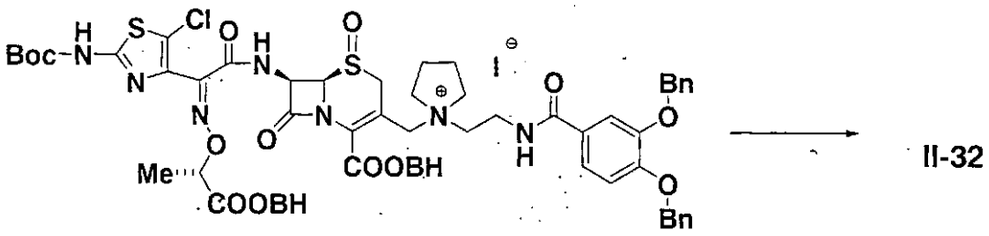


II-32



32a

32b



32c

II-32

Fórmula 147

Etapa (1): Compuesto 32a + Compuesto 32b → Compuesto 32c → Compuesto (II-32)

Compuesto 32a (una mezcla de α (alfa), β (beta)-sulfóxido = 7:2). (0.68 g, 0.7 mmol) y compuesto 32b se disuelve en dimetilformamida (6 ml), y después yoduro de potasio (0.21g, 2 equivalentes) se añade a esto, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La solución se añade lentamente a salmuera al 5% agitada (volumen 50 veces), y después los depósitos precipitados se filtran. El sólido filtrado se lava con agua, se suspende en el agua, y después se liofiliza para producir el producto

crudo 32c (1.07g). 32c El producto crudo 32c se disuelve en cloruro de metileno (volumen 20 veces) y nitrometano (volumen 10 veces). Anisol (10 equivalentes), seguido por solución de cloruro de aluminio 2M/nitrometano (10 equivalentes) se añade a temperatura ambiente, posteriormente se agita durante 1 hora. Después de la reacción, la solución de reacción se vierte en ácido clorhídrico 1N frío/acetonitrilo/diisopropiléter (3/1/5). La capa acuosa se separa y después se somete a cromatografía de columna HP-20 para purificarla. Después de eluir con acetonitrilo/agua, los eluidos se concentran *in vacuo*, y después se liofilizan para producir el compuesto (una mezcla de α (alfa), β (beta)-sulfóxido = 80:15) (II-32).

LC/EM (ES +): 755 (M+H+)

IR (KBr) cm-1: 3297, 1790, 1611, 1530,

Análisis elemental para $C_{291}H_{32}ClN_7O_{11}S_2 \bullet 3.4H_2O$.

Calculado: C, 42.71; H, 4.80; N, 12.02; Cl, 4.35; S, 7.86 (%).

Encontrado: C, 42.67; H, 4.68; N, 12.17; Cl, 4.30; S, 7.71 (%).

EJEMPLO DE PRUEBA 1

El compuesto (I) de la presente invención se investiga para su actividad antimicrobiana.

Métodos de prueba

Especies de microbios/cepas Nos. 1-14

Medición de concentración inhibidora mínima (MIC, microg/ml) se conduce de acuerdo con el método estándar de la sociedad Japonesa para quimioterapia, y la cantidad de bacterias para inoculación es 1000 cfu/mancha, y el medio de disco sensible se usa como el medio de prueba, y se conduce usando incubación de placa agar.

Especies de Microbios/cepas Nos. 15-17

La medición de la concentración inhibidora mínima (MIC, microg/ml) se conduce de acuerdo con CLSI (Instituto de estándares de laboratorio y clínicos) y la cantidad de bacterias para inoculación es 10000 cfu/mancha, y medio agar Mueller-Hinton se usa como el medio de prueba, y se conduce usando incubación de placa agar.

Resultados de prueba se muestran en los cuadros 1-6. En los cuadros, una unidad de los valores de actividad inhibidora es microg/ml (μg/ml).

CUADRO 1

Cepa de bacteria No.	Especie de bacterias	Nombre de cepa	Compuesto comparativo 1	Compuesto (I-1)	Compuesto (I-2)	Compuesto (I-3)
1	*Klebsiella pneumoniae*	ATCC 700603	16	0.5	0.25	0.125
2	*Pseudomonas aeruginosa*	SR24	4	0.063	0.063	0.031
3	*Pseudomonas aeruginosa*	SR27060	32	0.25	0.125	0.125
4	*Acinetobacter baumanni*	SR24396	64	0.125	0.25	0.125
5	*Stenotrophomonas maltophilia*	SR21970	16	0.5		

CUADRO 2

Cepa de bacteria No.	Especie de bacterias	Nombre de cepa	Compuesto (I-8)	Compuesto (I-12)	Compuesto (I-15)	Compuesto (I-17)
1	*Klebsiella pneumoniae*	ATCC 700603	0.125	0.25	0.125	0.25
2	*Pseudomonas aeruginosa*	SR24	0.031	0.063	0.063	0.063
3	*Pseudomonas aeruginosa*	SR27060	0.125	0.125	0.125	0.125
4	*Acinetobacter baumanni*	SR24396	0.25	0.25	0.25	0.5
5	*Stenotrophomonas maltophilia*	SR21970		0.5	4	0.5

CUADRO 3

Cepa de bacteria No.	Especie de bacterias	Nombre de cepa	Compuesto (I-18)	Compuesto (I-19)	Compuesto (I-22)	Compuesto (I-23)
1	*Klebsiella pneumoniae*	ATCC 700603	0.125	0.125	0.125	0.031
2	*Pseudomonas aeruginosa*	SR24	0.063	0.063	0.063	0.031
3	*Pseudomonas aeruginosa*	SR27060	0.25	0.125	0.125	0.125
4	*Acinetobacter baumanni*	SR24396	0.25	0.125	0.25	0.125
5	*Stenotrophomonas maltophilia*	SR21970	0.5	0.25	4	

CUADRO 4

Cepa de bacteria No.	Especie de bacterias	Nombre de cepa	Compuesto (I-25)	Compuesto (I-26)	Compuesto (II-1)	Compuesto (II-2)	Compuesto (II-3)
1	*Klebsiella pneumoniae*	ATCC 700603	0.5	0.5	0.5	0.5	0.125
2	*Pseudomonas aeruginosa*	SR24	0.125	0.125	0.125	0.125	0.125
3	*Pseudomonas aeruginosa*	SR27060	0.25	0.5	0.25	0.25	0.5
4	*Acinetobacter baumanni*	SR24396	0.5	1	0.125	0.125	0.25
5	*Stenotrophomonas maltophilia*	SR21970			2	0.5	1

CUADRO 5

Cepa de bacteria No.	Especie de bacterias	Nombre de cepa	Compuesto (II-4)	Compuesto (II-10)	Compuesto (II-12)	Compuesto (II-13)	Compuesto (II-16)
1	*Klebsiella pneumoniae*	ATCC 700603	0.5	0.5	0.25	0.25	0.125
2	*Pseudomonas aeruginosa*	SR24	0.125	0.125	0.063	0.063	0.125
3	*Pseudomonas aeruginosa*	SR27060	0.25	0.25	0.25	0.5	0.25
4	*Acinetobacter baumanni*	SR24396	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5
5	*Stenotrophomonas maltophilia*	SR21970	1	1	1	1	1

CUADRO 6

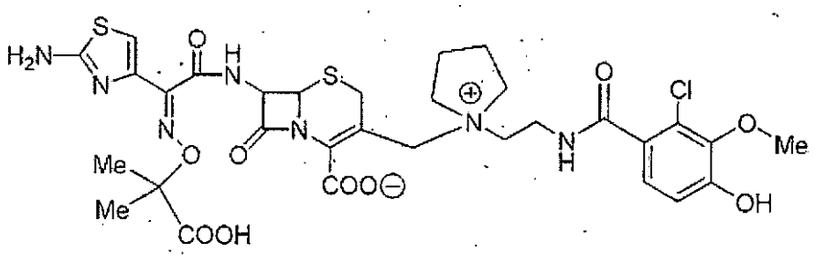
Cepa de bacteria No.	Especie de bacterias	Nombre de cepa	Compuesto (II-4)	Compuesto (II-10)	Compuesto (II-12)	Compuesto (II-13)	Compuesto (II-16)
1	*Klebsiella pneumoniae*	ATCC 700603	0.25	0.5	0.125	0.125	0.25
2	*Pseudomonas aeruginosa*	SR24	0.063	0.125	0.125	0.063	0.063
3	*Pseudomonas aeruginosa*	SR27060	0.25	0.25	0.25	0.5	0.25
4	*Acinetobacter baumanni*	SR24396	0.5	0.125	0.25	0.125	0.25
5	*Stenotrophomonas maltophilia*	SR21970	1	2	0.5	0.5	1

Cepas bacterianas descritas en los cuadros anteriores y enzima (beta-lactama) se producen por lo cual se explican en el cuadro 7.

CUADRO 7

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

Compuesto comparativo 1



Fórmula 148

Como se muestra en los resultados anteriores, los compuestos de la presente invención se muestra que tienen un amplio espectro antimicrobiano, en

C20171

particular, espectro antimicrobiano potente contra bacteria Gram negativo, y/o efectividad contra bacteria resistente a fármacos múltiples, y exhiben alta estabilidad contra beta-lactamasa que produce bacteria Gram negativo. En comparación con el compuesto comparativo 1 que no tiene grupo catecol, se muestra que los compuestos de la presente invención tienen actividad antimicrobiana más potente.

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 1

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

Aplicabilidad industrial

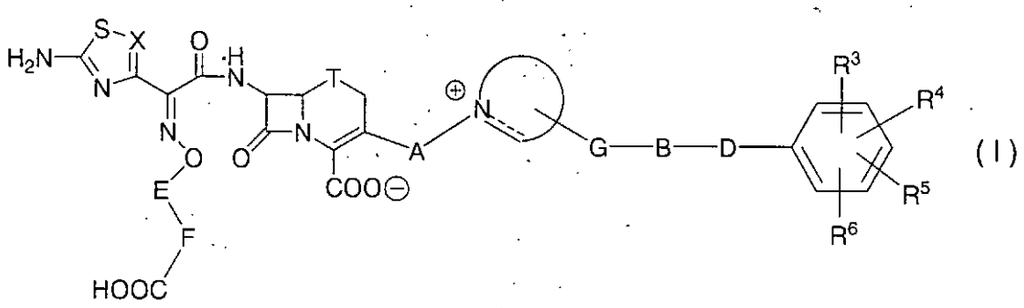
Los compuestos de la presente invención tienen un amplio espectro antimicrobiano, y son efectivos como un fármaco antimicrobiano que tiene alta estabilidad contra beta-lactamasa que produce bacteria Gram negativo. Además, los compuestos tienen buena biodisponibilidad y alta solubilidad al agua, y de esta manera son particularmente efectivos como un agente de inyección.

000472

NOVEDAD DE LA INVENCIÓN

REIVINDICACIONES

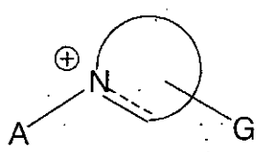
1.- Un compuesto de la fórmula:



(I)

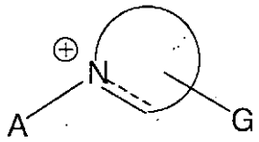
Fórmula 1

en donde, X es N, CH o C-Cl; T es S, S=O, CH_2 o O; A es alquileno inferior, alquenileno inferior o alquinileno inferior; G es un enlace sencillo, alquileno inferior sustituido opcionalmente, alquenileno inferior sustituido opcionalmente, o alquinileno inferior sustituido opcionalmente; B es un enlace sencillo o grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos 1 a 3 átomos de N; D es un enlace sencillo, -CO-, -O-CO-, -CO-O-, $-NR^7-$, $-NR^7-CO-$, $-CO-NR^7-$, $-NR^7-CO-NR^7-$, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-NR^7-$, $-NR^7-SO_2-$, $-CH_2-NR^7-CO-$ o $-SO_2-$; E es alquileno inferior opcionalmente sustituido; F es un enlace sencillo o fenileno opcionalmente sustituido; R^3, R^4, R^5 y R^6 cada uno es independientemente hidrógeno, halógeno, nitrilo, o $-OR^8$; R^7 cada uno es hidrógeno independientemente o alquilo inferior opcionalmente sustituido; R^8 cada uno es hidrógeno independientemente, alquilo inferior, haloalquilo inferior, alquilcarbonilo inferior o carbamoilo; un grupo de la fórmula:



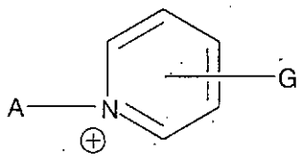
Fórmula 2

es un grupo amonio cuaternario, cíclico, monocíclico o fusionado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido que contiene al menos uno o más átomos N; la línea de puntos muestra un enlace en el anillo; siempre que cuando G se una a un átomo N catiónico, la línea de puntos está ausente, y cuando G no se une a un átomo N catiónico, la línea de puntos muestra un enlace sencillo entre el átomo N catiónico y un átomo cercano o muestra alquileno inferior entre el átomo N catiónico y un átomo formador de anillo diferente del átomo cercano; y cuando G es un enlace sencillo, B es un enlace sencillo, B es un enlace sencillo y D es –NH-CO- o –S-, un grupo de la fórmula:



Fórmula 3

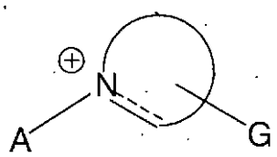
no es un grupo de la fórmula:



Fórmula 4

en donde, un o unos átomos de hidrógeno se pueden sustituir; o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

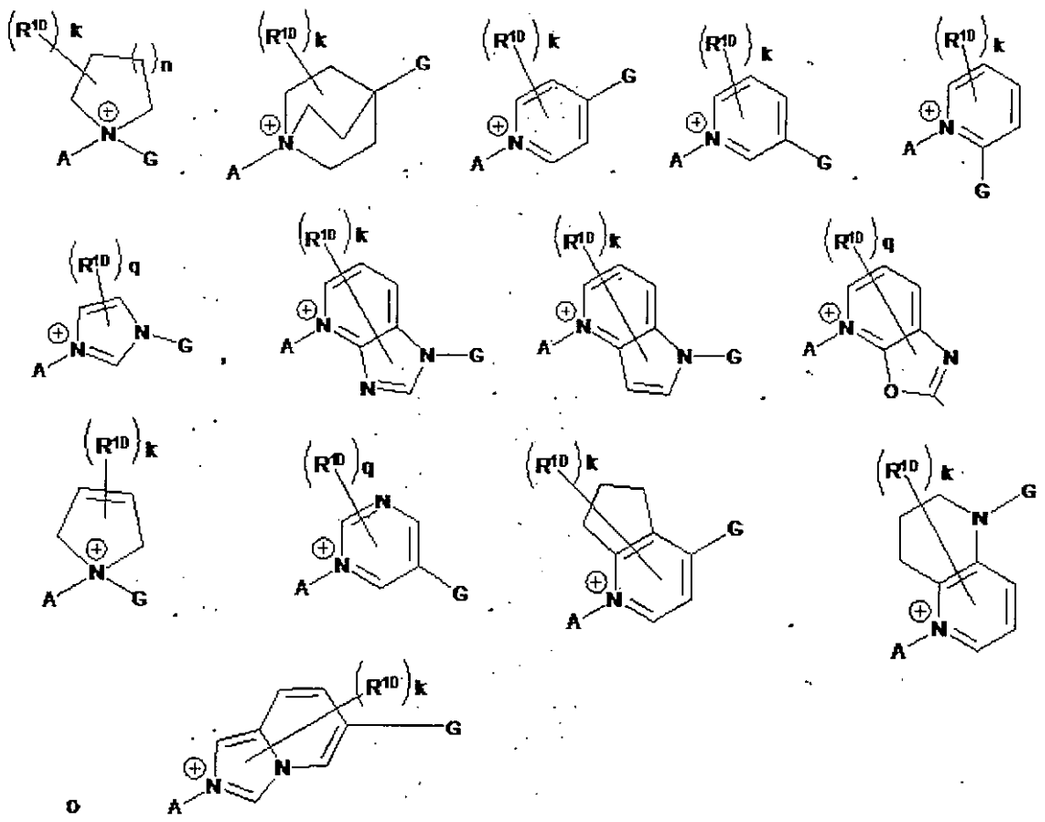
2.- El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque dicha fórmula



Fórmula 5

000174

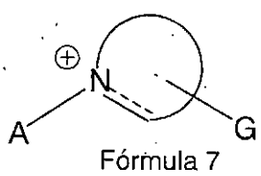
es la siguiente fórmula:



Fórmula 6

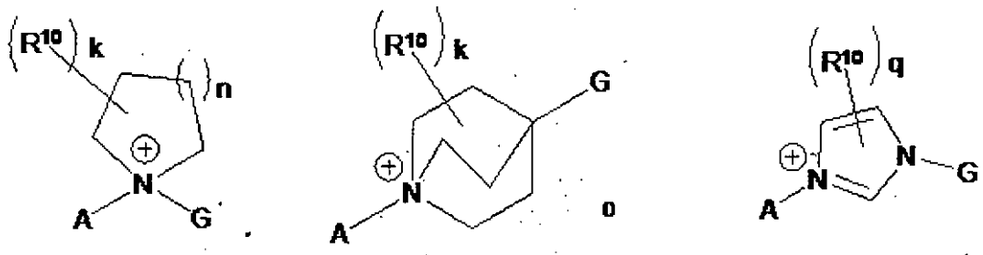
en donde n es un número entero de 0 a 5, k es un número entero de 0 a 5, q es un número entero de 0 a 3, R^{10} es halógeno, hidroxi, alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, o haloalcoxi inferior siempre y cuando R^{10} sea idéntico o diferente en ocurrencias k o p, y A y G son como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

3.- El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque dicha fórmula



Fórmula 7

es la fórmula:

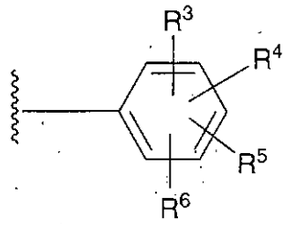


Fórmula 8

en donde n, k, g y R^{10} son como se definen en la reivindicación 2, y A y G son como se definen en la reivindicación 1.

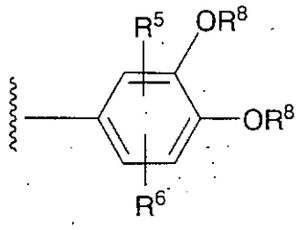
4.- El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado además porque R^3 y R^4 son $-OR^8$, en donde R^8 es como se define en la reivindicación 1.

5.- El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado además porque la fórmula



Fórmula 9

es la fórmula:

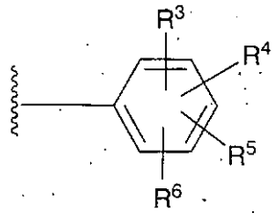


Fórmula 10

en donde R^3, R^4, R^5, R^6 y R^8 son como se definen en la reivindicación 1.

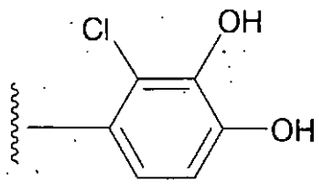
6.- El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el

anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado además porque la fórmula:



Fórmula 11

es la fórmula



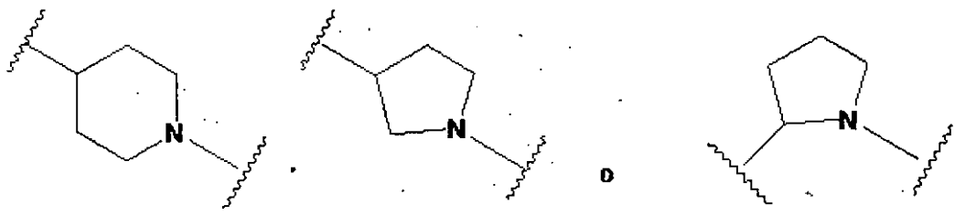
Fórmula 12

en donde R^3, R^4, R^5, y R^6 son como se definen en la reivindicación 1.

7.- El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado además porque A es $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$ o $-CH_2-CH=CH-$.

8.- El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizado además porque G es un enlace sencillo, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH(^iPr)-$ o $-CH_2-CH(Ph)-$, en donde ^iPr se refiere a un grupo isopropilo, y Ph se refiere a un grupo fenilo.

9.- El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizado además porque B es un enlace sencillo o la fórmula:

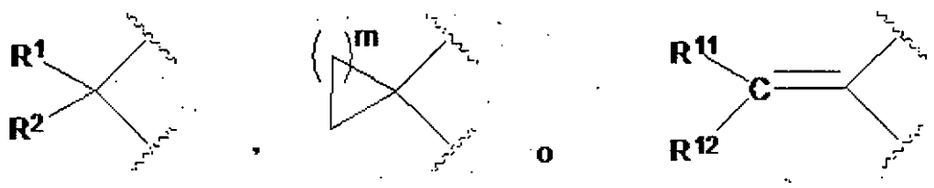


Fórmula 13

10.- El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, caracterizado además porque D es un enlace sencillo, -CO-, -O-CO-, -CO-O-, -NR^7-, -NR^7-CO-NR^7-, -NR^7-CO- o -CO-NR^7-, en donde R^7 es como se define en la reivindicación 1.

11.- El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, caracterizado además porque D es un enlace sencillo, -CO-, -NR^7-CO-NR^7-, -NR^7-CO- o -CO-NR^7-, en donde R^7 es como se define en la reivindicación 1.

12.- El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado además porque E es de la fórmula :



Fórmula 14

en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, un alquilo inferior sustituido opcionalmente, un alquiltio inferior opcionalmente sustituido, o un fenilo

opcionalmente sustituido, R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno, un alquilo inferior opcionalmente sustituido, un carboxilo opcionalmente sustituido, o un carbamoilo, y m se refiere a un número entero de 1 a 5.

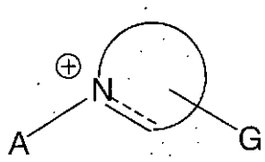
13.- El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-12, caracterizado además porque R^7 y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno o un alquilo inferior.

14.- El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, caracterizado además porque X es N.

15.- El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, caracterizado además porque X es CH o C-Cl.

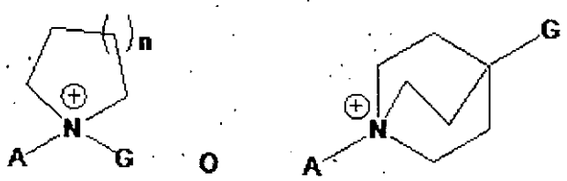
16.- El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, caracterizado además porque T es S.

17.- El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X es N, CH o C-Cl; T es S; A es un alquileno inferior; G es un enlace sencillo o un alquileno inferior; la fórmula:



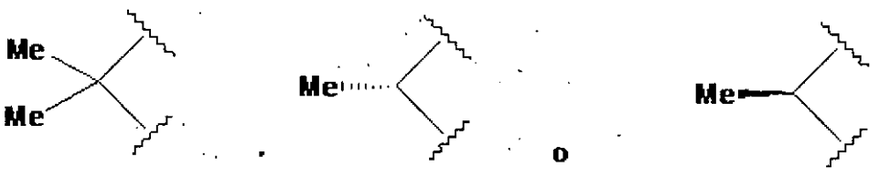
Fórmula 15

es la fórmula:



Fórmula 16

B es un enlace sencillo; n es un número entero de 0-3; D es –NH-CO- o –CO-NH-; E es la fórmula:



Fórmula 17

en donde Me se refiere a un grupo metilo; F es un enlace sencillo; R^3 y R^4 son –OH, y R^5 es hidrógeno o Cl, y R^6 es hidrógeno.

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

19.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada además porque tiene una actividad antimicrobiana.

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

21.- El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, caracterizado además porque

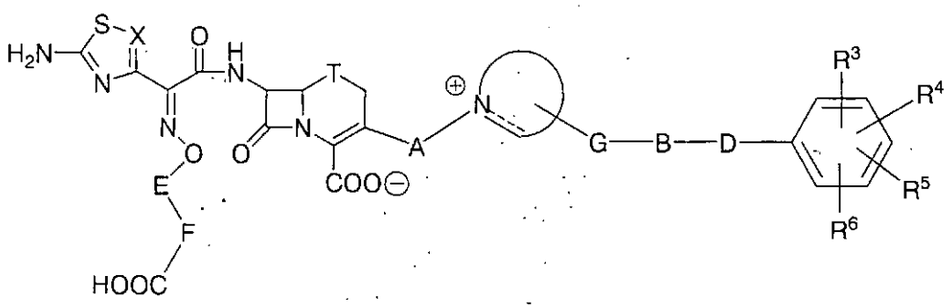
es para el tratamiento de una enfermedad infeccioso.

22.- El uso del compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, para la manufactura de un agente terapéutico para enfermedad infecciosa.

000181

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención provee compuestos Cefem que tienen un amplio espectro antimicrobiano y tienen potente actividad antimicrobiana contra bacterias Gram negativo que producen beta-lactamasa como sigue: Un compuesto de la fórmula:



(I)

Fórmula 1

en donde, X es N, CH o C-Cl; T es S o lo similar; A y G es alquileno inferior o lo similar; B es un enlace sencillo o lo similar; D es un enlace sencillo, $-NR^7-$, -CO-, $-CO-NR^7-$, $-NR^7-CO-$, $-NR^7-CO-NR^7-$ o lo similar; E es alquileno inferior opcionalmente sustituido; F es un enlace sencillo o fenileno opcionalmente sustituido; R^3, R^4, R^5 y R^6 cada uno es independientemente hidrógeno, halógeno, nitrilo, o lo similar; o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

31B

P11/331F

000482

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:
(51) Clasificación Internacional :
(71)Solicitante(s) **SHIONOGI & CO., LTD.**

(72) Inventor(es) **YASUHIRO NISHITANI, KENJI YAMAWAKI, YUSUKE TAKEOKA, HIDEKI SUGIMOTO, SHINYA HISAKAWA, TOSHIAKI AOKI**
(74) Apoderado: **DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

(30) Prioridad	(31)	**No. Prioridad**	32)	**Fecha**	(33)	**País**
		2008-280828		**31/10/2008**		**JP**

(85) Fecha inicio fase nacional:
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **27/10/2009**
No. de solicitud **PCT/JP2009/068400**

(87) Publicación internacional
Fecha: **06/05/2010**
N° publicación: **WO 2010/050468 A1**

(54) Titulo: **CEFAROSPORINAS QUE TIENEN UN GRUPO CATECOL**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) Nº de solicitud:

22) Fecha de solicitud:

(30) Prioridad (31) Nº Prioridad 32) Fecha (33) País
2008-280828 **31/10/2008** **JP**

(51) Int. Cl.:

(71)Solicitante(s) **SHIONOGI & CO., LTD.**

(72) Inventor(es) **YASUHIRO NISHITANI**
KENJI YAMAWAKI
YUSUKE TAKEOKA
Y OTROS

(74) Apoderado: **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

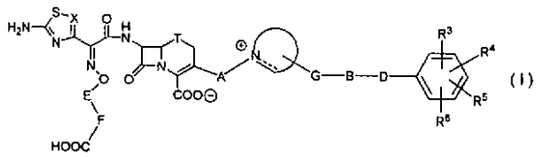
(85) Fecha limite inicio fase nacional:
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **27/10/2009**
Nº de solicitud **PCT/JP2009/068400**

(87) Publicación internacional
Fecha: **06/05/2010**
Nº publicación: **WO 2010/050468 A1**

(54) Titulo: **CEFAROSPORINAS QUE TIENEN UN GRUPO CATECOL**

Reivindicación(es):

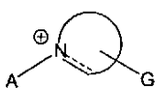
1. Un compuesto de la fórmula:



(I)

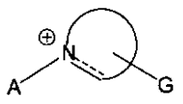
Fórmula 1

en donde, X es N, CH o C-Cl; T es S, S=O, CH_2 o O; A es alquileno inferior, alquenileno inferior o alquinileno inferior; G es un enlace sencillo, alquileno inferior sustituido opcionalmente, alquenileno inferior sustituido opcionalmente, o alquinileno inferior sustituido opcionalmente; B es un enlace sencillo o grupo heterociclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos 1 a 3 átomos de N; D es un enlace sencillo, -CO-, -O-CO-, -CO-O-, -NR^7-, -NR^7-CO-, -CO-NR^7-, -NR^7-CO-NR^7-, -O-, -S-, -SO-, -SO_2-NR^7-, -NR^7-SO_2-, -CH_2-NR^7-CO- o -SO_2-; E es alquileno inferior opcionalmente sustituido; F es un enlace sencillo o fenileno opcionalmente sustituido; R^3, R^4, R^5 y R^6 cada uno es independientemente hidrógeno, halógeno, nitrilo, o –OR^8; R^7 cada uno es hidrógeno independientemente o alquilo inferior opcionalmente sustituido; R^8 cada uno es hidrógeno independientemente, alquilo inferior, haloalquilo inferior, alquilcarbonilo inferior o carbamoilo; un grupo de la fórmula:



Fórmula 2

es un grupo amonio cuaternario, cíclico, monocíclico o fusionado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido que contiene al menos uno o más átomos N; la línea de puntos muestra un enlace en el anillo; siempre que cuando G se una a un átomo N catiónico, la linea de puntos está ausente, y cuando G no se une a un átomo N catiónico, la linea de puntos muestra un enlace sencillo entre el átomo N catiónico y un átomo cercano o muestra alquileno inferior entre el átomo N catiónico y un átomo formador de anillo diferente del átomo cercano; y cuando G es un enlace sencillo, B es un enlace sencillo, B es un enlace sencillo y D es –NH-CO- o –S-, un grupo de la fórmula:



Fórmula 3

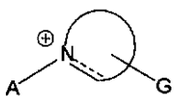
no es un grupo de la fórmula:



Fórmula 4

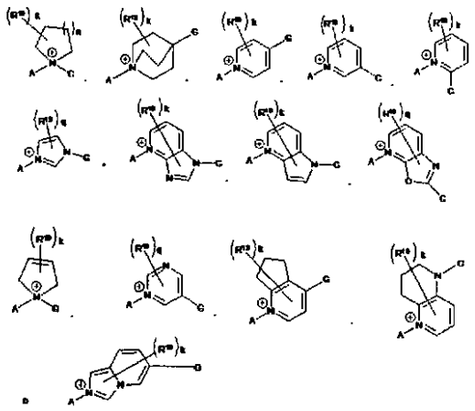
en donde, un o unos átomos de hidrógeno se pueden sustituir; o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

2.- El compuesto, o un éster, un compuesto protegido en el amino en el anillo en la cadena lateral 7, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque dicha fórmula



Fórmula 5

es la siguiente fórmula:



Fórmula 6