



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-108104

54. TÍTULO

" 6 - Alquiliden - penems heterociclicos como
inhibidores de Beta - lactamasa

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 519/00 A61K 31/55

71. SOLICITANTE

Wyeth.

DOMICILIO

Madison, estado de new jersey, Estados Unidos de America

74. APODERADO

Alicia Llereda Ricaurte.

T.P. 53.25

22. BOGOTÁ, D. C.,

27 - octubre - 2004

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 04108104 00000000 Folios: 268
Fecha (AMB): 2004-10-27 16:11:39
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison,
NJ 07940, Estados Unidos de América.Nacionalidad o Domicilio: Madison, Estado de
New Jersey, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución:

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)Nombre: VENKATESAN, Aranapakam, Mudumbai; MANSOUR, Tarek, Suhayl;
ABE, Takao; MIHIRA, Adu; AGARWAL, Atul; USHIROGOCHI, Hideki; GU,
Yansong; TAMAI, Satoshi y SUM, Fuk-Wah.Dirección: 97-07 63rd Road #9K, Rego Park, NY 11374; 5 Overlook Road, New
City, NY 10958; 26-17 Naka-cho, Sakado-shi, Saitama; 1-11-12 Mihara,
Asaka-shi, Saitama; 75 Nicholas Court, Hamden, CT 06518; 3-12-4, Higashi,
Niza-shi, Saitama; 82-North Magnolia Street, Pearl River, NY 10965; 5-28-38,
Kamiasao, Asao-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa y 18 Chamberlain Court, Pomona,
NY 10970.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América y Japón.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US03/13451

Fecha: 30/04/03

Publicación Internacional No. WO 03/093280 A1

Fecha: 13/11/03

⑥

Título (54)

"6-ALQUILIDEN-PENEMS HETEROTRICICLICOS COMO INHIBIDORES DE
BETA-LACTAMASA"

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 519/00 // A61K31/55

⑧

Prioridad

SI ☒NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

01/05/02

(31) Número de Solicitud

60/377,051

⑨

Comprobante de Pago No. 04-83,991

Fecha: Octubre 26 de 2004

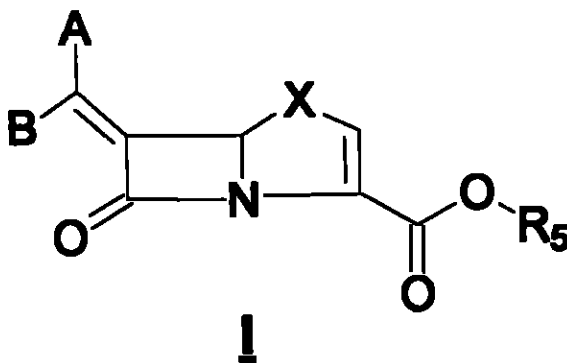
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ 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.
- ☒ 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, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción, documento de notificación de registro de cambio de nacionalidad de inventor con su traducción, capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción, solicitud de examen preliminar, solicitud de modificaciones a las reivindicaciones bajo el Artículo 34 PCT con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

MIT : 300174089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04108104 00000000

Folios: 264

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 83,991

Fecha (DMB): 2004-10-27 16:11:39

FECHA : OCTUBRE 26 DE 2004

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INICI 411 PRESENTAR

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32108766	26/10/2004	5,285,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. 

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Expediente No		04-10 81 04	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

observaciones:

Sobre vacío

3

9

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente AM100860	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación de Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US 03/13451	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 30/04/2003	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 01/05/2002
Solicitante WYETH UNA SOCIEDAD DEL ESTADO DE DELAWARE		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 3 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla II).

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

6-ALQUILIDEN-PENEMS HETEROTRICICLICOS COMO INHIBIDORES DE BETA-LACTAMASA

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Regla 38.2(b), según aparece en la Casilla III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☒ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/13451

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO
IPC 7 C07D519/00 A61K31/55 A61P31/00

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Internacional, WPI Dato, PAJ, CHEM ABS Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	US 4 485 110 A (OSBORNE NEAL F) 27 de Noviembre de 1984 (1984-11-27) citado en la solicitud cf. reivindicación 1, definición de R1, R2	1-25
A	EP 0 210 065 A (BEECHAM GROUP PLC) 28 de Enero de 1987 (1987-01-28) citado en la solicitud el documento completo	1-25
A	WO 87 00525 A (BEECHAM GROUP PLC) 29 de Enero de 1987 (1987-01-29) citado en la solicitud el documento completo	1-25

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.	☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.
* Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes	
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 4 de Agosto de 2003	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 08/08/2003
Nombre y dirección de correo de la ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Fritz, M

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/13451

6

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
US 4485110 A	27-11-1984	AU	547552 B2	24-10-1985
		AU	6976281 A	29-10-1981
		CA	1221356 A1	05-05-1987
		DE	3176517 D1	17-12-1987
		EP	0041768 A2	16-12-1981
		ES	8303421 A1	01-05-1983
		GR	74493 A1	28-06-1984
		HK	93590 A	16-11-1990
		IE	53292 B1	12-10-1988
		JP	1959647 C	10-08-1995
		JP	6089004 B	09-11-1994
		JP	56167689 A	23-12-1981
		NZ	196902 A	30-03-1984
		NZ	204537 A	30-03-1984
		PT	72914 A,B	01-05-1981
		SG	75390 G	23-11-1990
		US	4560550 A	24-12-1985
		ZA	8102708 A	28-04-1982
EP 0210065 A	28-01-1987	EP	0210065 A1	28-01-1987
		JP	62022786 A	30-01-1987
WO 8700525 A	29-01-1987	EP	0231244 A1	12-08-1987
		WO	8700525 A1	29-01-1987

4

PATENT COOPERATION TREATY

P 7

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:
WYETH
 Patent Law Department
 Attn. Calnan, William H.
 Five Giralda Farms
 Madison, New Jersey 07940
 UNITED STATES OF AMERICA

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
 THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 OR THE DECLARATION

RECEIVED
 AUG 18 2003
 By _____

RECEIVED
 AUG 27 2003

Date of mailing
 (day/month/year)

By J.W. HOGAN
 08/08/2003

Applicant's or agent's file reference
AM100860

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.
PCT/US 03/ 13451

International filing date
 (day/month/year) **30/04/2003**

Applicant

WYETH A CORPORATION OF THE STATE OF DELAWARE

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 18:
 The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
 34, chemin des Colombettes
 1211 Geneva 20, Switzerland
 Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

DOCKETED

DUE DATE

BY:

10/8/03
10/8/25/03

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for International publication.

Within 18 months from the priority date, a demand for International preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 18 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL-2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Dominique Hundt

10

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AM100860	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US 03/13451	International filing date (day/month/year) 30/04/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 01/05/2002
Applicant WYETH A CORPORATION OF THE STATE OF DELAWARE		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

HETEROTRICYCLYL-6-ALKYLIDENE-PENEMS AS BETA-LACTAMASE INHIBITORS

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 36.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

X

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Serial Application No
PCT/US 03/13451

9

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D519/00 A61K31/55 A61P31/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 485 110 A (OSBORNE NEAL F) 27 November 1984 (1984-11-27) cited in the application cf. claim 1, definition of R1, R2	1-25
A	EP 0 210 065 A (BEECHAM GROUP PLC) 28 January 1987 (1987-01-28) cited in the application the whole document	1-25
A	WO 87 00525 A (BEECHAM GROUP PLC) 29 January 1987 (1987-01-29) cited in the application the whole document	1-25

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "8" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 August 2003

Date of mailing of the international search report

08/08/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentium 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-3040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fritz, M

712

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Patent Application No

PCT/US 03/13451

10

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4485110	A	27-11-1984	AU 547552 B2 24-10-1985
			AU 6976281 A 29-10-1981
			CA 1221356 A1 05-05-1987
			DE 3176517 D1 17-12-1987
			EP 0041768 A2 16-12-1981
			ES 8303421 A1 01-05-1983
			GR 74493 A1 28-06-1984
			HK 93590 A 16-11-1990
			IE 53292 B1 12-10-1988
			JP 1959647 C 10-08-1995
			JP 6089004 B 09-11-1994
			JP 56167689 A 23-12-1981
			NZ 196902 A 30-03-1984
			NZ 204537 A 30-03-1984
			PT 72914 A ,B 01-05-1981
			SG 75390 G 23-11-1990
			US 4560550 A 24-12-1985
			ZA 8102708 A 28-04-1982
EP 0210065	A	28-01-1987	EP 0210065 A1 28-01-1987
			JP 62022786 A 30-01-1987
WO 8700525	A	29-01-1987	EP 0231244 A1 12-08-1987
			WO 8700525 A1 29-01-1987

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
13 de Noviembre de 2003 (13.11.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/093280 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes¹: C07D 519/00,
A61K 31/55, A61P 31/00

(74) Agentes: CALNAN, William, H.; Wyeth, Patent Law
Department, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 y col. (US).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US03/13451

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ,
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Fecha de Registro Internacional: 30 de Abril de 2003
(30.04.2003)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/377,051 1 de Mayo de 2002 (01.05.2002) US

(84) Estados Designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto
Estados Unidos de América): WYETH [US/US]; Five
Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

Publicado:

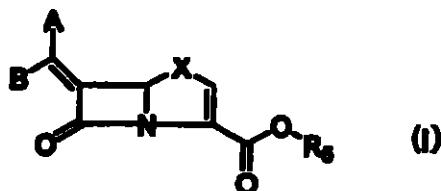
— con reporte de búsqueda internacional

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América
solamente): VENKATESAN, Arunapakam,
Mudumbal [US/US]; 97-07 63rd Road #9K, Rego
Park, NY 11374 (US). MANSOUR, Tarek, Suhayl
[CA/US]; 5 Overlook Road, New City, NY 10956
(US). ABE, Takao [JP/JP]; 26-17 Naka-cho, Sakado-
shi, Saitama (JP). MIHIRA, Ado [JP/JP]; 1-11-12
Mihara, Asaka-shi, Saitama (JP). AGARWAL, Atul
[IN/US]; 75 Nicholas Court, Hamden, CT 06518 (US).
USHIROGOCHI, Hideki [JP/JP]; 3-12-4, Higashi,
Niza-shi, Saitama (JP). GU, Yansong [US/US]; 82
North Magnolia Street, Pearl River, NY 10965 (US).
TAMAI, Satoshi [JP/JP]; 5-26-38, Kamiasso, Asao-
ku, Kawasaki-shi, Kanagawa (JP). SUM, Fuk-Wah
[CA/US]; 16 Chamberlain Court, Pomona, NY 10970
(US).

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas
Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada
edición regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: 6-ALQUILIDEN-PENEMS HETEROTRICICLICOS COMO INHIBIDORES DE BETA-LACTAMASA



(57) Resumen: La presente invención proporciona un compuesto de
fórmula I, composiciones farmacéuticas y el uso de las mismas para el
tratamiento de infección bacteriana o una enfermedad en un paciente con
necesidad del mismo.

Handwritten mark: A stylized 'X' or signature.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 November 2003 (13.11.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/093280 A1

(51) International Patent Classification: C07D 519/00,
A61K 31/55, A61P 31/00

Kanagawa (JP). SUMI, Fuk-Wah [CA/US]; 16 Chamberlain Court, Pomona, NY 10970 (US).

(21) International Application Number: PCT/US03/13451

(74) Agents: CALNAN, William, H.; Wyeth, Patent Law Department, Five Girardin Farms, Madison, NJ 07940 et al (US).

(22) International Filing Date: 30 April 2003 (30.04.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/377,051 1 May 2002 (01.05.2002) US

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH [US/US]; Five Girardin Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(81) Designated States (national): AR, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

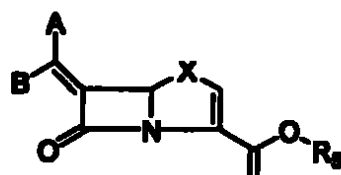
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): VENKATESAN, Arunapalam, Madambai [US/US]; 97-07 63rd Road #9K, Rego Park, NY 11374 (US). MANSOUR, Ibrahim, Sahayl [CA/US]; 5 Overlook Road, New City, NY 10956 (US). ABE, Takao [JP/JP]; 26-17 Naka-cho, Sakado-shi, Saitama (JP). MIHARA, Ake [JP/JP]; 1-11-12 Mihara, Asaka-shi, Saitama (JP). AGARWAL, Atul [IN/US]; 75 Nicholas Court, Hamden, CT 06518 (US). USHIROGOCHI, Hisaki [JP/JP]; 3-12-4 Higashi, Niza-shi, Saitama (JP). GU, Yansong [US/US]; 82 North Magnolia Street, Pearl River, NY 10965 (US). TAMAI, Satoshi [JP/JP]; 5-26-38, Kamiasa, Asao-ku, Kawasaki-shi,

(54) Title: HETEROTRICYCLYL 6-ALKYLIDENE-PENEMS AS BETA-LACTAMASE INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: The present invention provides a compound of formula I, pharmaceutical compositions and the use thereof for the treatment of bacterial infection or disease in a patient in need thereof.

WO 03/093280 A1

15

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

13

PCT

NOTIFICACION DEL REGISTRO DE UN CAMBIO

(Regla 92 bis. 1 del PCT e
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para:

CALNAN, William, H.
Wyeth
Patent Law Department
Five Giralda Farms
Madison, NJ 07940
Estados Unidos de América

Fecha de envío por correo (día/mes/año)
19 de Noviembre de 2003 (19.11.03)

Archivo de referencia del solicitante o agente
AM100860

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/US03/13451

Fecha de registro internacional (día/mes/año)
30 de Abril de 2003 (30.04.03)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con:

☒ el solicitante ☒ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y Dirección

AGARWAL, Atul
75 Nicholas Court
Hamden, CT 06518
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad
IN

País de Residencia
US

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

2. La Oficina Internacional por el presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado en relación con:

☐ la persona ☐ el nombre ☐ la dirección ☒ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y Dirección

AGARWAL, Atul
75 Nicholas Court
Hamden, CT 06518
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad
US

País de Residencia
US

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

3. Otras observaciones, si fuese necesario:

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina que recibe ☒ las Oficinas designadas relacionadas
☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional ☐ las Oficinas seleccionadas relacionadas
☐ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ☐ otros:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsímile No. (41-22) 338-70-90

Funcionario autorizado
Carlos NARANJO

Teléfono No. (41-22) 338 8349

716

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

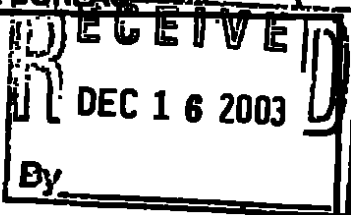
NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

CALNAN, William, H.
Wyeth
Patent Law Department
Five Giralda Farms
Madison, NJ 07940
United States of America



Date of mailing (day/month/year)
19 November 2003 (19.11.03)

Applicant's or agent's file reference
AM100860

International application No.
PCT/US03/13451

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
30 April 2003 (30.04.03)

CC: PEARL RIVER

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

AGARWAL, Atul
75 Nicholas Court
Hamden, CT 06518
United States of America

State of Nationality
IN

State of Residence
US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☒ the nationality ☐ the residence

Name and Address

AGARWAL, Atul
75 Nicholas Court
Hamden, CT 06518
United States of America

State of Nationality
US

State of Residence
US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338-70-80

Authorized officer

Carlos NARANJO

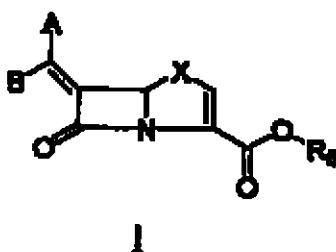
Telephone No. (41-22) 338 8349

AR

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU TRADUCCION**

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de formula I



en donde: alguno de A y B denota hidrógeno y el otro un grupo heteroarilo tricclico fusionado opcionalmente sustituido;

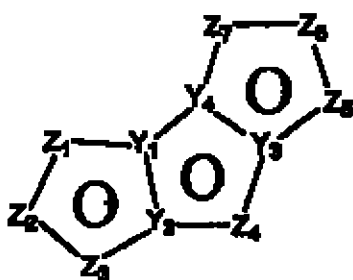
X es S o O;

R₅ es H, alquilo C1-C6, cicloalquilo C5-C6 o CHR₃OCOalquilo C1-C6; y

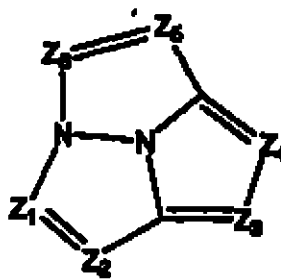
R₃ es hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C5-C6, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido

o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable in vivo de este.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el grupo heteroarilo tiene la formula



1-A



1-B

en donde Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, Z₆, y Z₇, son independientemente CR₂, N, O, S o N-R₁, siempre y cuando alguno de Z₁-Z₇ es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida;

R₁ es H, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclos saturados mono o bicclicos, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido con la condición que ningún enlace doble ni enlace triple debe estar presente en el átomo de carbono

que está directamente enlazado a N; perfluoroalquilo opcionalmente sustituido, arilo o alquilo opcionalmente sustituido $-S(O)_p$, en donde p es 0-2, $-C=O$ heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C=O$ arilo opcionalmente sustituido, $-C=O$ alquilo opcionalmente sustituido, $-C=O$ cicloalquilo opcionalmente sustituido, $-C=O$ heterociclos saturados mono o bicíclicos opcionalmente sustituidos, alquilarilo opcionalmente sustituido, alquilo heteroarilo opcionalmente sustituido, arilalquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, heteroaril-alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 heterociclos saturados mono o bicíclicos, arilalqueno de 8 a 16 átomos de carbono opcionalmente sustituido, $-CONR_6R_7$, $-SO_2NR_6R_7$, arilalquiloalquilo opcionalmente sustituido, $-alquilo-O-alquilo-arilo$ opcionalmente sustituido, $-alquilo-O-alquilo-heteroarilo$ opcionalmente sustituido, ariloalquilo opcionalmente sustituido, heteroariloalquilo opcionalmente sustituido, ariloalquilo opcionalmente sustituido, ariloalquilo heteroarilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6-ariloalquilo opcionalmente sustituido, alquilo C1-C6-ariloalquilo heteroarilo opcionalmente sustituido, alquiloalquiloalquilo aminas opcionalmente sustituidas, alcoxi carbonilo opcionalmente sustituido, ariloalquilo carbonilo opcionalmente sustituido o heteroariloalquilo carbonilo opcionalmente sustituido.

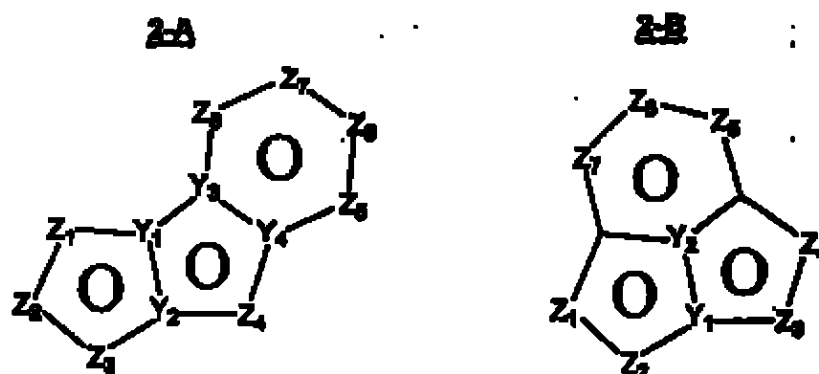
R_2 es hidrógeno, alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, alqueno C2-C6 opcionalmente sustituido, alqueno C2-C6 opcionalmente sustituido, halógeno, ciano, $N-R_6R_7$, alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, hidroxil; arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $COOR_6$, alquiloalquiloalquilo aminas opcionalmente sustituidas, ariloalquilo opcionalmente sustituido, heteroariloalquilo opcionalmente sustituido, alquenoalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, alquenoalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, alquiloalquilo-C1-C6 alcoxiC1-C6, alquiloalquilo, ariloalquilo-alquiloC1-C6 amina opcionalmente sustituida, perfluoroalquiloC1-C6, $S(O)_q$ -alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, $S(O)_q$ -arilo opcionalmente sustituido, en donde q es 0, 1 o 2, $CONR_6R_7$, guanidino o guanidino cíclico, alquilarilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilo-alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 heterociclos saturados mono o bicíclicos, arilalqueno de 8 a 16 átomos de carbono opcionalmente sustituido, $-SO_2NR_6R_7$, arilalquiloalquilo opcionalmente sustituido, ariloalquiloalquilo opcionalmente sustituido, heteroariloalquiloalquilo opcionalmente

sustituido, ariloxiarilo opcionalmente sustituido, ariloxiheteroarilo opcionalmente sustituido, heteroariloxiarilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 ariloxiarilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 alquilariloxiheteroarilo opcionalmente sustituido, ariloxialquilo opcionalmente sustituido, heteroariloxialquilo opcionalmente sustituido o alquilariloxialquilamina opcionalmente sustituida,

R₆ y R₇ son independientemente H, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 heteroarilo opcionalmente sustituido o R₆ y R₇ pueden estar juntos para formar un sistema de anillo saturado de 3-7 miembros, que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de N-R₁, O y S=(O)_n n=0-2; y

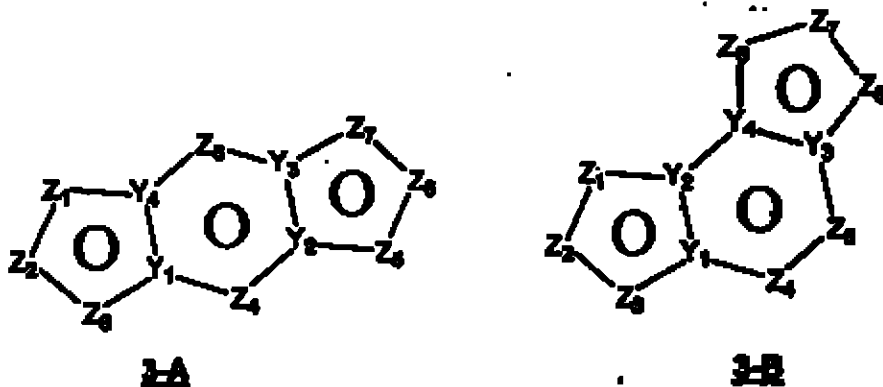
Y₁, Y₂, Y₃ y Y₄ pueden ser independientemente C o N.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el grupo heteroarilo tricíclico es



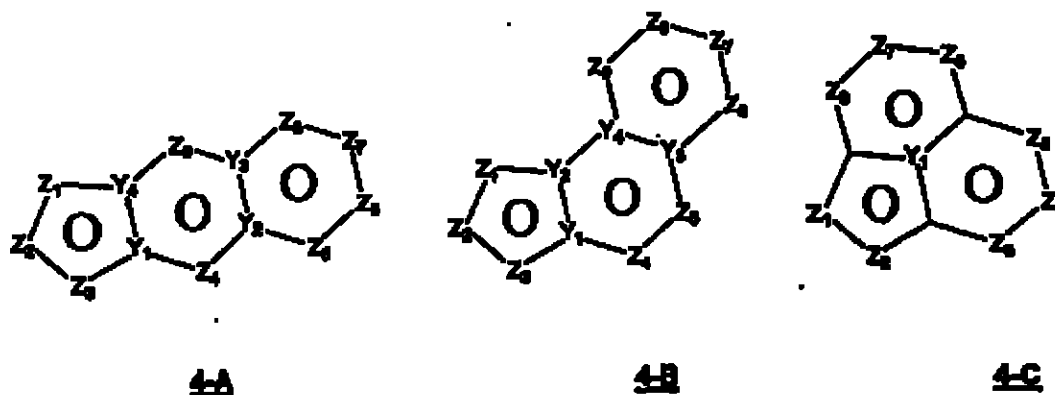
en donde Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, Z₆, Z₇ y Z₈ son independientemente CR₂, N, O, S o N-R₁, siempre y cuando alguno de Z₁-Z₈ es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida; y R₁, R₂, R₆, R₇, Y₁, Y₂, Y₃ y Y₄ son como se definió en la reivindicación 2.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el grupo heteroarilo tricíclico es



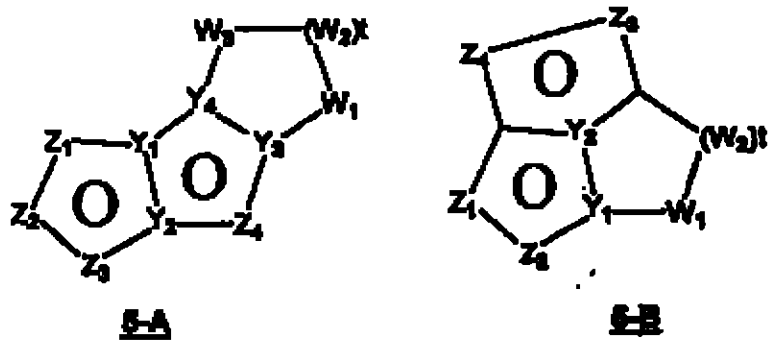
en donde $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ y Z_8 son independientemente CR_2 , N, O, S o $N-R_1$, siempre y cuando alguno de Z_1-Z_8 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida; y $R_1, R_2, R_6, R_7, Y_1, Y_2, Y_3$ y Y_4 son como se definió en la reivindicación 2.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el grupo heteroarilo tricíclico es



en donde $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ y Z_9 son independientemente CR_2 , N, O, S o $N-R_1$, siempre y cuando alguno de Z_1-Z_9 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida; y $R_1, R_2, R_6, R_7, Y_1, Y_2, Y_3$ y Y_4 son como se definió en la reivindicación 2.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el grupo heteroarilo tricíclico es



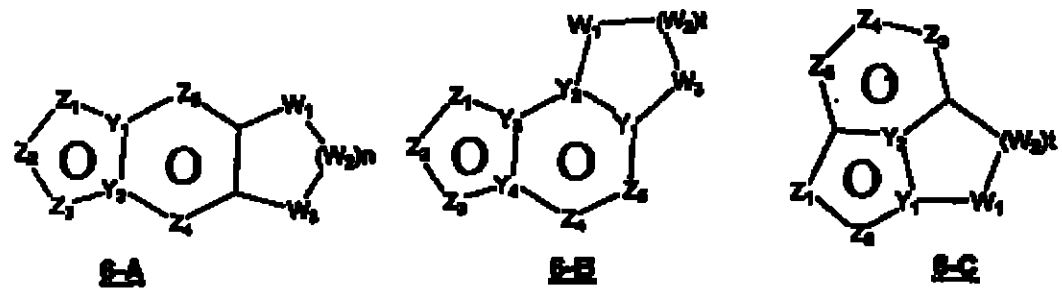
en donde Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 son independientemente CR_2 , N, O, S o $N-R_1$, siempre y cuando alguno de Z_1-Z_4 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida;

W_1 , W_2 y W_3 son independientemente CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r=0-2$), O o $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; R_1 , R_2 , R_6 , R_7 , Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 son como se definió en la reivindicación 2;

R_4 es H, alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, OH (siempre y cuando ambos R_4 no sean OH), alcoxiC1-C6, -S-alquiloC1-C6, $COOR_6$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$; o R_4R_4 pueden ser juntos =O o R_4R_4 pueden, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, formar un sistema espiro de cinco a ocho miembros con o sin la presencia de heteroátomos seleccionados de N, O, $S=(O)_n$ (en donde $n=0$ a 2), $N-R_1$;

y
 $t = 1$ a 3.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el grupo heteroarilo tricíclico es



en donde Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 y Z_5 son independientemente CR_2, N, O, S o $N-R_1$, siempre y cuando alguno de Z_1-Z_5 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida;

Y_1 y Y_2 son independientemente C o N ;

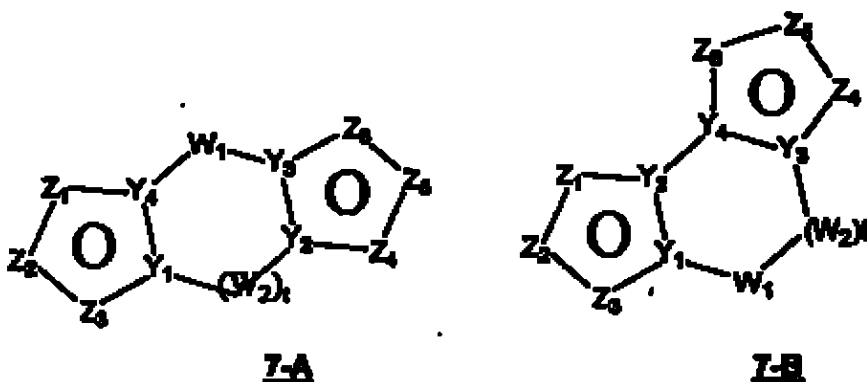
W_1, W_2 y W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O o $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace $S-S, S-O$ o $O-O$ para formar un anillo saturado; R_1, R_2, R_6 y R_7 son como se definió en la reivindicación 2;

R_4 es H , alquilo $C1-C6$ opcionalmente sustituido, OH (siempre y cuando ambos R_4 no sean OH), alcoxi $C1-C6$, $-S$ -alquilo $C1-C6$, $COOR_6$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$; o R_4R_4 pueden ser juntos $=O$ o R_4R_4 pueden, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, formar un sistema espiro de cinco a ocho miembros con o sin la presencia de heteroátomos seleccionados de $N, O, S=(O)_n$ (en donde $n=0$ a 2), $N-R_1$;

y

$t = 1$ a 3 .

8. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el grupo heteroarilo tricíclico es



en donde Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 y Z_6 son independientemente CR_2, N, O, S o $N-R_1$, siempre y cuando alguno de Z_1-Z_6 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida;

W_1 y W_2 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O o $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace $S-S, S-O$ o $O-O$ para formar un anillo saturado;

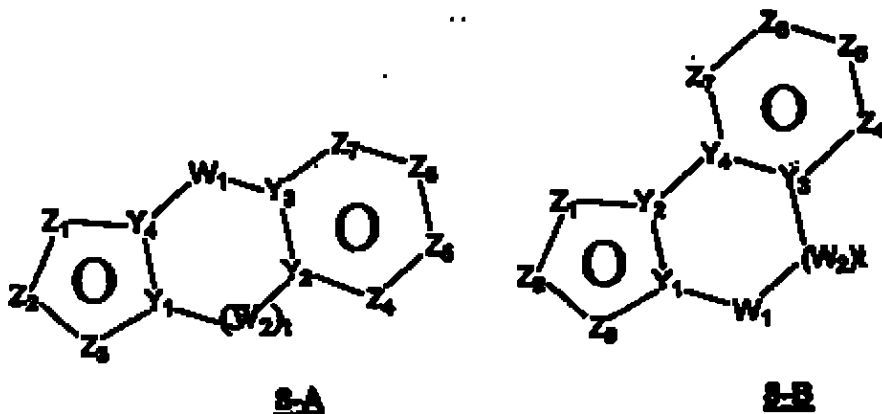
$R_1, R_2, R_6, R_7, Y_1, Y_2, Y_3$ y Y_4 son como se definió en la reivindicación 2;

R_4 es H, alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, OH (siempre y cuando ambos R_4 no sean OH), alcoxiC1-C6, -S-alquiloC1-C6, COOR_6 , $\text{-NR}_6\text{R}_7$, $\text{-CONR}_6\text{R}_7$; o R_4R_4 pueden ser juntos =O o R_4R_4 pueden, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, formar un sistema espiro de cinco a ocho miembros con o sin la presencia de heteroátomos seleccionados de N, O, $\text{S}=\text{(O)}_n$ (en donde $n=0$ a 2), N-R_1 ;

y

$t = 1$ a 3.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el grupo heteroarilo tricíclico es



en donde $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6$ y Z_7 son independientemente CR_2 , N, O, S o N-R_1 , siempre y cuando alguno de Z_1 - Z_7 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida;

W_1 y W_2 son independientemente CR_4R_4 , S(O)_r ($r=0$ -2), O o N-R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado;

$R_1, R_2, R_6, R_7, Y_1, Y_2, Y_3$ y Y_4 son como se definió en la reivindicación 2;

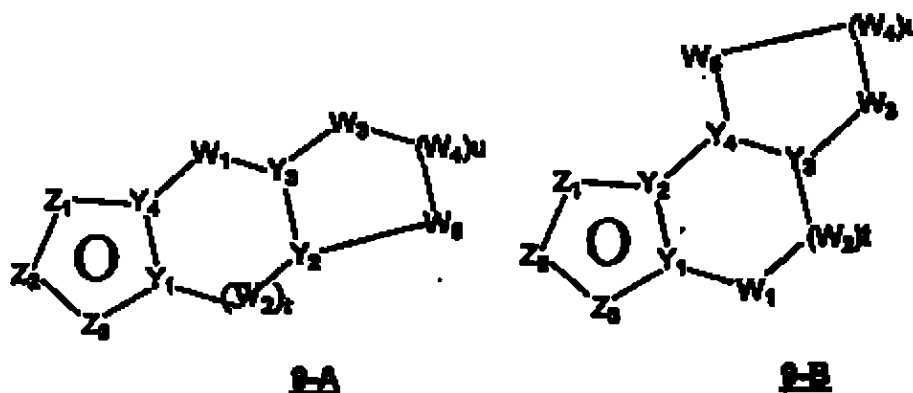
u opcionalmente R_4 es H, alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, OH (siempre y cuando ambos R_4 no sean OH), alcoxiC1-C6, -S-alquiloC1-C6, COOR_6 , $\text{-NR}_6\text{R}_7$, $\text{-CONR}_6\text{R}_7$; o R_4R_4 pueden ser juntos =O o R_4R_4 pueden, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, formar un sistema espiro de cinco a ocho miembros con o sin la presencia de heteroátomos seleccionados de N, O, $\text{S}=\text{(O)}_n$ (en donde $n=0$ a 2), N-R_1 ;

25

y

 $t = 0$ a 3.

10. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el grupo heteroarilo tricíclico es



en donde Z_1 , Z_2 y Z_3 son independientemente CR_2 , N, O, S o $N-R_1$, siempre y cuando alguno de Z_1-Z_3 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida;

Y_1 y Y_4 son independientemente C o N;

Y_2 y Y_3 son independientemente CH o N;

W_1 , W_2 , W_3 , W_4 y W_5 son independientemente CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r=0-2$), O o $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado;

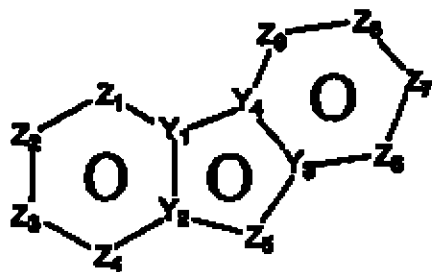
R_1 , R_2 , R_6 y R_7 son como se definió en la reivindicación 2;

R_4 es H, alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, OH (siempre y cuando ambos R_4 no sean OH), alcoxiC1-C6, -S-alquiloC1-C6, $COOR_6$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$; o R_4R_4 pueden ser juntos =O o R_4R_4 pueden, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, formar un sistema espiro de cinco a ocho miembros con o sin la presencia de heteroátomos seleccionados de N, O, $S=(O)_n$ (en donde $n=0$ a 2), $N-R_1$;

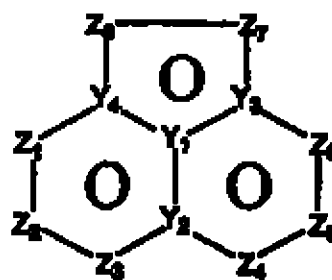
$t = 0$ a 2; y

$u = 1$ a 3.

11. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el grupo heteroarilo tricíclico es



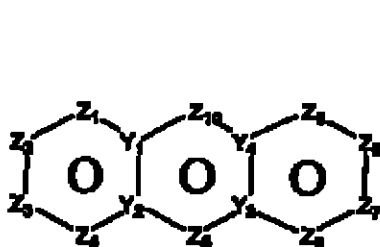
10-A



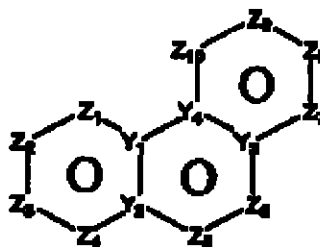
10-B

en donde $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ y Z_9 son independientemente CR_2, N, O, S o $N-R_1$, siempre y cuando alguno de Z_1-Z_9 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida; $R_1, R_2, R_3, R_7, Y_1, Y_2, Y_3$ y Y_4 son como se definió en la reivindicación 2.

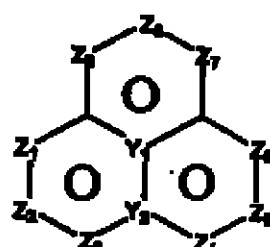
12. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el grupo heteroarilo tricíclico es



11-A



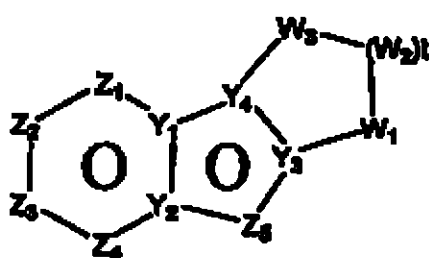
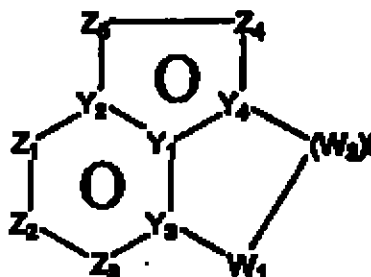
11-B



11-C

en donde $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ y Z_{10} son independientemente CR_2, N, O, S o $N-R_1$, siempre y cuando alguno de Z_1-Z_{10} es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida; y $R_1, R_2, R_3, R_7, Y_1, Y_2, Y_3$ y Y_4 son como se definió en la reivindicación 2.

13. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el grupo heteroarilo tricíclico es

12-A12-B

en donde Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 y Z_5 son independientemente CR_2 , N, O, S o $N-R_1$, siempre y cuando alguno de Z_1-Z_5 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida;

W_1 , W_2 , W_3 , son independientemente CR_4R_4 , $S(=O)_r$ ($r=0-2$), O o $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; y

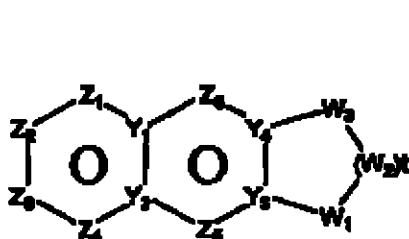
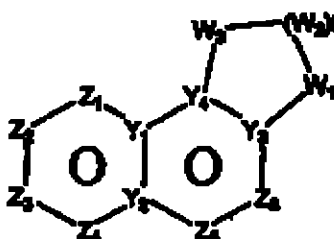
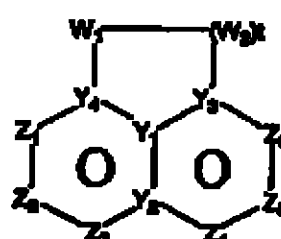
R_1 , R_2 , R_6 , R_7 , Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 son como se definió en la reivindicación 2;

R_4 es H, alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, OH (siempre y cuando ambos R_4 no sean OH), alcoxiC1-C6, -S-alquiloC1-C6, $COOR_6$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$; o R_4R_4 pueden ser juntos =O o R_4R_4 pueden, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, formar un sistema espiro de cinco a ocho miembros con o sin la presencia de heteroátomos seleccionados de N, O, $S(=O)_n$ (en donde $n=0$ a 2), $N-R_1$;

y

$t = 1 - 4$.

14. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el grupo heteroarilo tricíclico es

13-A13-B13-C

en donde Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 y Z_6 son independientemente CR_2, N, O, S o $N-R_1$, siempre y cuando alguno de Z_1-Z_6 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida;

W_1, W_2 y W_3 , son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O o $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace $S-S, S-O$ o $O-O$ para formar un anillo saturado;

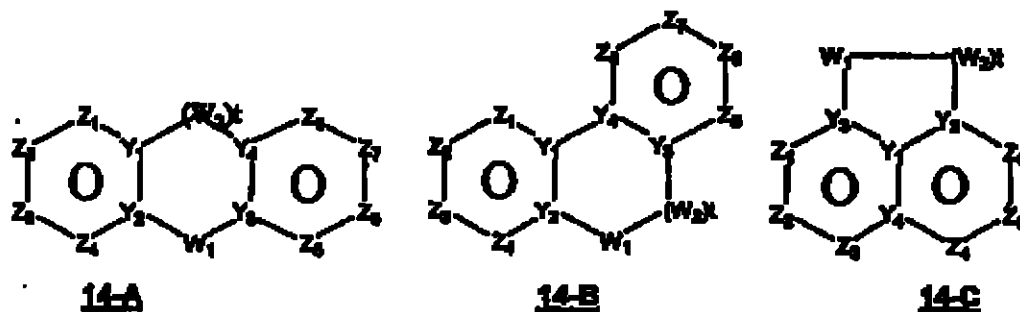
$R_1, R_2, R_6, R_7, Y_1, Y_2, Y_3$ y Y_4 son como se definió en la reivindicación 2;

R_4 es H , alquilo $C1-C6$ opcionalmente sustituido, OH (siempre y cuando ambos R_4 no sean OH), alcoxi $C1-C6$, $-S$ -alquilo $C1-C6$, $COOR_6$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$; o R_4R_4 pueden ser juntos $=O$ o R_4R_4 pueden, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, formar un sistema espiro de cinco a ocho miembros con o sin la presencia de heteroátomos seleccionados de $N, O, S=(O)_n$ (en donde $n=0$ a 2), $N-R_1$;

y

$t = 1$ a 3 .

15. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el grupo heteroarilo tricíclico es



en donde $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ y Z_8 son independientemente CR_2, N, O, S o $N-R_1$, siempre y cuando alguno de Z_1-Z_8 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida;

W_1 y W_2 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O o $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace $S-S, S-O$ o $O-O$ para formar un anillo saturado;

$R_1, R_2, R_6, R_7, Y_1, Y_2, Y_3$ y Y_4 son como se definió en la reivindicación 2;

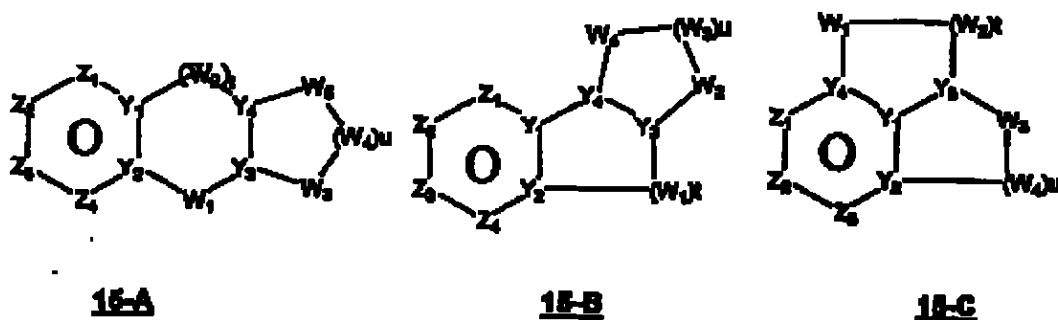
[Handwritten mark]

R_4 es H, alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, OH (siempre y cuando ambos R_4 no sean OH), alcoxiC1-C6, -S-alquiloC1-C6, COOR_6 , $-\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{CONR}_6\text{R}_7$; o $R_4\text{R}_4$ pueden ser juntos $=\text{O}$ o $R_4\text{R}_4$ pueden, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, formar un sistema espiro de cinco a ocho miembros con o sin la presencia de heteroátomos seleccionados de N, O, $\text{S}=\text{O}_n$ (en donde $n=0$ a 2), $\text{N}-\text{R}_1$;

y

$t = 1$ a 2.

16. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el grupo heteroarilo tricíclico es



en donde Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 son independientemente CR_2 , N, O, S o $\text{N}-\text{R}_1$, siempre y cuando alguno de Z_1 - Z_4 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida;

W_1 , W_2 , W_3 , W_4 y W_5 son independientemente CR_4R_4 , $\text{S}(\text{O})_r$ ($r=0$ -2), O o $\text{N}-\text{R}_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado;

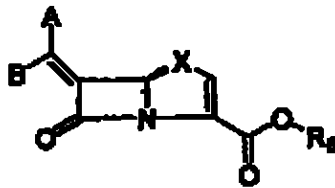
R_1 , R_2 , R_6 , R_7 , Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 son como se definió en la reivindicación 2;

R_4 es H, alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, OH (siempre y cuando ambos R_4 no sean OH), alcoxiC1-C6, -S-alquiloC1-C6, COOR_6 , $-\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{CONR}_6\text{R}_7$; o $R_4\text{R}_4$ pueden ser juntos $=\text{O}$ o $R_4\text{R}_4$ pueden, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, formar un sistema espiro de cinco a ocho miembros con o sin la presencia de heteroátomos seleccionados de N, O, $\text{S}=\text{O}_n$ (en donde $n=0$ a 2), $\text{N}-\text{R}_1$;

$t = 1$ a 3; y

$u = 1$ a 3.

17. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde el compuesto tiene la formula



18. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde X es S.

19. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo consistente de

Acido (5R,6Z)-6-(imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Acido (5R,6Z)-6-[(7-metoxiimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Acido (5R,6Z)-6-[(7-cloroimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Acido (5R),(6Z)-6-imidazo[2,1-a]quinolin-2-ilmetilen-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Acido (5R),(6Z)-6-(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R),(6Z)-6-(imidazo[2,1-a]quinoxalin-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Acido (5R,6Z)-6-[(7-metilimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R),(6Z)-6-(4,5,6,7-tetrahidro-1,3a,3b,8-tetraazaciclopenta[a]inden-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Acido (5R,6E)-6-[(10-bencil-11-oxo-10,11-dihidrobenczo[b,f][1,4]oxazepin-8-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Acido 6-(5-etoxi-7,8-dihidro-6H-3,4,8b-triaza-as-indacen-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R,6E&Z)-7-oxo-6-(4H,10H-pirazol[5,1-c][1,4]benzoxazepin-2-ilmetilen)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R),(6Z)-6-(5H-imidazo[2,1-a]isoindol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Acido (5R,6Z)-6-[(5-metilimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Acido (5R,6Z)-6-[(7-fluoroimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Acido (5R),(6Z)-6-(5,8-dihidro-6H-imidazo[2,1-b]pirano[4,3-d]tiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Acido (5R),(6Z)-6-(imidazo[2,1-b]benzotiazol-7-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Acido (5R,6Z)-7-oxo-6-([1,3]tiazol[3,2-a]bencimidazol-2-ilmetilen)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Acido (5R),(6Z)-6-(7,8-dihidro-6H-ciclopenta[3,4]pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-6-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Acido (5R),(6Z)-7-oxo-6-(5,6,7,8-tetradihidroimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetilen)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Acido (5R),(6Z)-8-[(9-metil-9H-imidazo[1,2-a]bencimidazol-2-ilmetilen)-7-oxo-6-4-tia-1-azabicciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

(Sal sódica) Acido (5R),(6Z)-7-oxo-6-(4H-tieno[2',3':4,5]tiopiran[2,3-b]piridin-2-ilmetilen)-4-tia-1-azabicciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

(Sal sódica) Acido (5R,6Z)-7-oxo-6-(4H-tieno[2',3':4,5]tiopiran[2,3-b]piridin-2-ilmetilen)-4-tia-1-azabicciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-[(5-metil-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[*e*][1,2,4]triazol[1,5-*a*]pirimidin-2-il)metilen]-7-oxo-4-tia-1-azabicciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-[[7-(etoxycarbonil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-*e*][1,2,4]triazol[1,5-*a*]pirimidin-2-il]metilen]-7-oxo-4-tia-1-azabicciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-(8',9'-dihidro-6'H-espiro[1,3-dioxalan-2,7'-[1,2,4]triazol[1,5-*a*]quinazolin-2'-il]metilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-[(5-metil-6,7,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazol[1,5-*a*]quinazolin-2-il)metilen]-7-oxo-4-tia-1-azabicciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-[(5-metoxi-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[*e*]imidazo[1,2-*a*]pirimidin-2-il)metilen]-7-oxo-4-tia-1-azabicciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-[(5-[2-(benciloxi)etoxi]-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[*e*]imidazo[1,2-*a*]pirimidin-2-il)metilen]-7-oxo-4-tia-1-azabicciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-(2,3-dihidro[1,3]tiazol[3,2-*a*]bencimidazol-6-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-(3,4-dihidro-2H-[1,3]tiazino[3,2-a]bencimidazol-6-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-7-oxo-6-([1,3]tiazol[3,2-a]bencimidazol-6-ilmetilen)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-(7,8-dihidro-5H-piran[4,3-d]pirazol[5,1-b][1,3]oxazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-7-oxo-6-(5,6,7,8-tetradihidropirazol[5,1-b][1,3]benzoxazol-2-ilmetilen)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-[[6-(etoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirazol[5',1':2,3][1,3]oxazol[5,4-c]piridin-2-il]metilen]-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico.

20. Un método para el tratamiento de infección bacterial o enfermedad en un paciente en necesidad de este, que comprende proveer al paciente de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable in vivo de este.

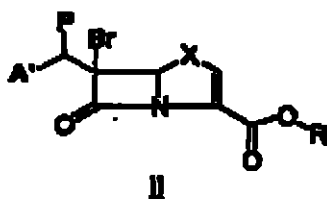
21. Un método según la reivindicación 20, en donde el compuesto es co-administrado con un antibiótico de betalactama.

22. Un método según la reivindicación 21, en donde la relación de antibiótico de β -lactama a compuesto está en un rango de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 100:1.

23. Un método según la reivindicación 22, en donde la relación de antibiótico de β -lactama a compuesto es de menos de 10:1.

24. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de un compuesto de formula I como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable en vivo de este.

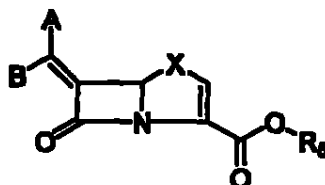
25. Un proceso para la preparación de un compuesto de formula I como se reivindicó en la reivindicación 1, que comprende someter a eliminación reductiva un compuesto de formula II:



En donde A' es A o B como se definió en la reivindicación 1, X es O o S, P es un grupo éster saliente, e.g., acetato, mesilato, y R es un grupo protector, seguido, si es necesario, de la remoción del grupo protector, para dar un compuesto de formula I, en donde R₅ es hidrógeno; y si se desea, convertirlo a una sal farmacéuticamente aceptable o a un éster, en donde R₅ es alquiloC1-C6, cicloalquiloC5-C6, o CHR₃OCOalquiloC1-C6.

CLAIMS:

1. A compound of formula I



5

wherein:

one of A and B denotes hydrogen and the other an optionally substituted fused tricyclic heteroaryl group;

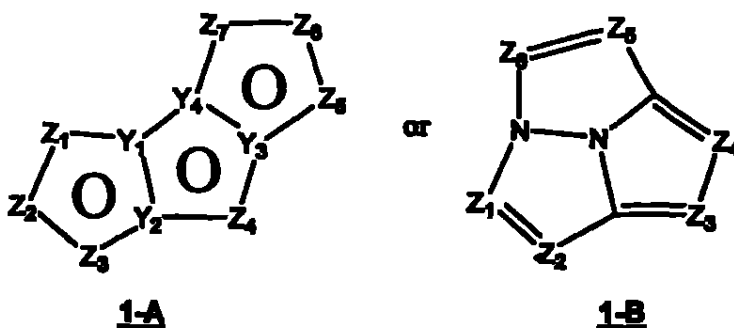
X is S or O;

10 R₆ is H, C1-C6 alkyl, C5-C8 cycloalkyl, or CHR₃OCOC1-C6alkyl; and

R₃ is hydrogen, C1-C6 alkyl, C5-C8 cycloalkyl, optionally substituted aryl, or optionally substituted heteroaryl;

or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable ester thereof.

15 2. A compound according to claim 1 wherein the tricyclic heteroaryl group has the formula



1-A

1-B

wherein Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, Z₆ and Z₇ are independently CR₂, N, O, S or N-R₁,
20 provided one of Z₁ - Z₇ is a carbon atom to which the remainder of the molecule is attached;

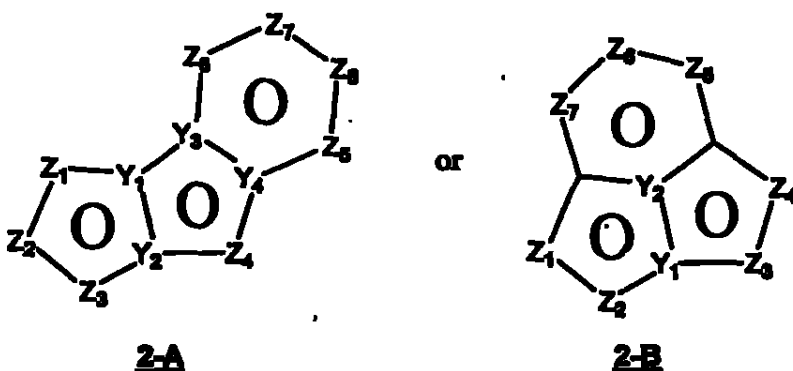
- R₁** is H, optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl or mono or bicyclic saturated heterocycles, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl with the proviso that neither the double bond nor the triple bond should be present at the carbon atom which is directly linked to N; optionally substituted perfluoroalkyl, -S(O)_p, optionally substituted alkyl or aryl where p is 0-2, optionally substituted -C=O heteroaryl, optionally substituted -C=O aryl, optionally substituted -C=O alkyl, optionally substituted -C=O cycloalkyl, optionally substituted -C=O mono or bicyclic saturated heterocycles, optionally substituted C1-C6 alkylaryl, optionally substituted C1-C6 alkylheteroaryl, optionally substituted aryl-C1-C6 alkyl, optionally substituted heteroaryl-C1-C6 alkyl, optionally substituted C1-C6 alkyl mono or bicyclic saturated heterocycles, optionally substituted arylalkenyl of 8 to 16 carbon atoms, -CONR₆R₇, -SO₂NR₆R₇, optionally substituted arylalkoxyalkyl, optionally substituted -alkyl-O-alkyl-aryl, optionally substituted -alkyl-O-alkyl-heteroaryl, optionally substituted aryloxyalkyl, optionally substituted heteroaryloxyalkyl, optionally substituted aryloxyaryl, optionally substituted aryloxyheteroaryl, optionally substituted C1-C6 alkylaryloxyaryl, optionally substituted C1-C6 alkylaryloxyheteroaryl, optionally substituted alkylaryloxyalkylamines, optionally substituted alkoxycarbonyl, optionally substituted aryloxycarbonyl, or optionally substituted heteroaryloxy carbonyl;
- R₂** is hydrogen, optionally substituted C1-C6 alkyl, optionally substituted C2-C6 alkenyl, optionally substituted C2-C6 alkynyl, halogen, cyano, N-R₆R₇, optionally substituted C1-C6 alkoxy, hydroxy; optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, COOR₆, optionally substituted alkylaryloxyalkylamines, optionally substituted aryloxy, optionally substituted heteroaryloxy, optionally substituted C3-C6 alkenyloxy, optionally substituted C3-C6 alkynyloxy, C1-C6 alkylamino-C1-C6 alkoxy, alkylenedioxy, optionally substituted aryloxy-C1-C6 alkyl amine, C1-C6 perfluoro alkyl, S(O)_q, optionally substituted C1-C6 alkyl, S(O)_q, optionally substituted aryl where q is 0, 1 or 2, CONR₆R₇, guanidino or cyclic guanidino, optionally substituted alkylaryl, optionally substituted arylalkyl, optionally substituted C1-C6 alkylheteroaryl,

optionally substituted heteroaryl-C1-C8 alkyl, optionally substituted C1-C8 alkyl mono or bicyclic saturated heterocycles, optionally substituted arylalkenyl of 8 to 16 carbon atoms, $\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$, optionally substituted arylalkoxyalkyl, optionally substituted aryloxyalkyl, optionally substituted heteroaryloxyalkyl, optionally substituted aryloxyaryl, optionally substituted aryloxyheteroaryl, optionally substituted heteroaryloxyaryl, optionally substituted C1-C8alkyl aryloxyaryl, optionally substituted C1-C8 alkylaryloxyheteroaryl, optionally substituted aryloxyalkyl, optionally substituted heteroaryloxyalkyl, or optionally substituted alkylaryloxyalkylamine;

R_6 and R_7 are independently H, optionally substituted C1-C8 alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted C1-C8 alkyl aryl, optionally substituted arylalkyl, optionally substituted heteroarylalkyl, optionally substituted C1-C8 alkyl heteroaryl, or R_6 and R_7 can be together to form a 3-7 membered saturated ring system optionally having one or two heteroatoms selected from N- R_1 , O, and $\text{S}(\text{O})_n$ $n = 0-2$; and

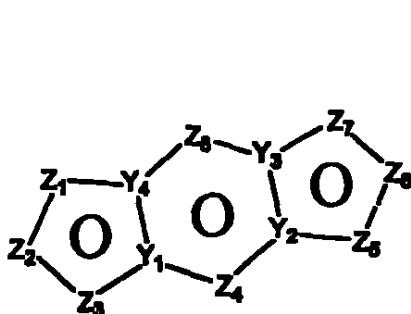
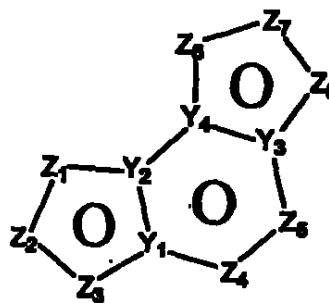
Y_1 , Y_2 , Y_3 and Y_4 may independently be C or N.

3. A compound according to claim 1 wherein the tricyclic heteroaryl group is



wherein Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 and Z_8 are independently CR_2 , N, O, S or N-R_1 provided one of the $\text{Z}_1 - \text{Z}_8$ is a carbon atom to which the remainder of the molecule is attached; and R_1 , R_2 , R_6 , R_7 , Y_1 , Y_2 , Y_3 and Y_4 are as defined in claim 2.

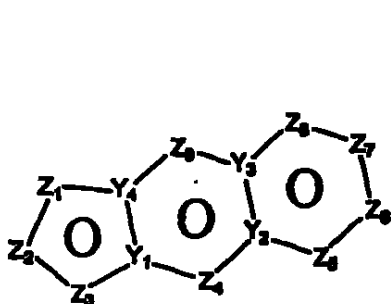
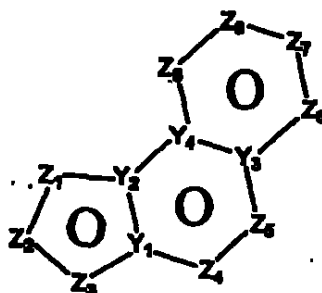
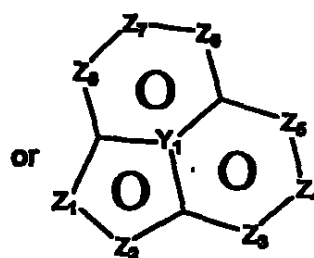
4. A compound according to claim 1 wherein the tricyclic heteroaryl group is

3-A3-B

wherein Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 and Z_8 are independently CR_2 , N, O, S or $N-R_1$, provided one of $Z_1 - Z_8$ is a carbon atom to which the remainder of the molecule is attached; and R_1 , R_2 , R_3 , R_7 , Y_1 , Y_2 , Y_3 and Y_4 are as defined in claim 2.

5

5. A compound according to claim 1 wherein the tricyclic heteroaryl group is

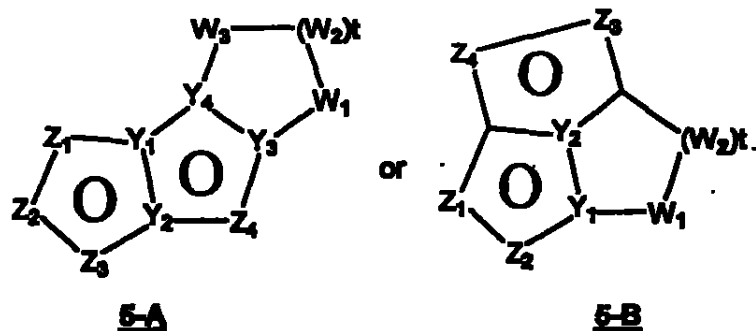
4-A4-B4-C

wherein Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 , Z_8 and Z_9 are independently CR_2 , N, O, S or $N-R_1$, provided one of the $Z_1 - Z_9$ is a carbon atom to which the remainder of the molecule is attached; and R_1 , R_2 , R_3 , R_7 , Y_1 , Y_2 , Y_3 and Y_4 are as defined in claim 2.

10

15 6. A compound according to claim 1 wherein the tricyclic heteroaryl group is

37



wherein Z_1 , Z_2 , Z_3 and Z_4 are independently CR_2 , N, O, S or $N-R_1$ provided one of Z_1 - Z_4 is a carbon atom to which the remainder of the molecule is attached;

5

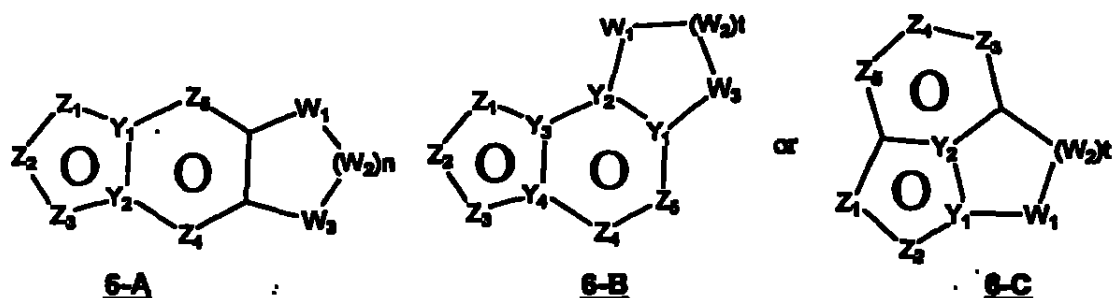
W_1 , W_2 and W_3 are independently CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r = 0-2$), O, or $N-R_1$ with the proviso that no S-S, S-O or O-O bond formation can occur to form a saturated ring; R_1 , R_2 , R_3 , R_7 , Y_1 , Y_2 , Y_3 and Y_4 are as defined in claim 2;

R_4 is H, optionally substituted C1-C8 alkyl, OH (provided both R_4 are not OH), C1-C8 alkoxy, -S-C1-C8 alkyl, $COOR_6$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$; or R_4R_4 may together be =O or R_4R_4 together with the carbon to which they are attached may form a spiro system of five to eight members with or without the presence of heteroatoms selected N, O, $S(O)_n$ (where $n = 0$ to 2), $N-R_1$;

and

15 $t = 1$ to 3.

7. A compound according to claim 1 wherein the tricyclic heteroaryl group is



20

wherein Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 and Z_5 are independently CR_2 , N, O, S or $N-R_1$ provided one of Z_1 - Z_5 is a carbon atom to which the remainder of the molecule is attached;

40

38

Y_1 and Y_2 are independently C or N;

W_1 , W_2 and W_3 are independently CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r = 0-2$), O, or $N-R_1$ with the proviso that no S-S, S-O or O-O bond formation can occur to form a saturated ring; R_1 , R_2 , R_6 , and R_7 , are as defined in claim 2;

5

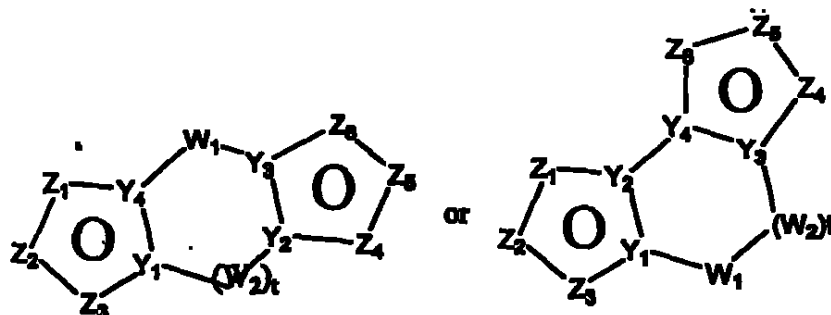
R_4 is H, optionally substituted C1-C6 alkyl, OH (provided both R_4 are not OH), C1-C6 alkoxy, -S-C1-C6 alkyl, $COOR_6$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$; or R_4R_4 may together be =O or R_4R_4 together with the carbon to which they are attached may form a spiro system of five to eight members with or without the presence of heteroatoms selected N, O, $S(O)_n$ (where $n = 0$ to 2), $N-R_1$;

10

and

$t = 1$ to 3.

8. A compound according to claim 1 wherein the tricyclic heteroaryl group is



15

7-A

7-B

wherein Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 and Z_6 are independently CR_2 , N, O, S, and $N-R_1$; provided one of $Z_1 - Z_6$ is a carbon atom to which the remainder of the molecule is attached;

20 W_1 and W_2 are independently CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r = 0-2$), O, $N-R_1$ with the proviso that no S-S, S-O or O-O bond formation can occur to form a saturated ring;

R_1 , R_2 , R_6 , R_7 , Y_1 , Y_2 , Y_3 and Y_4 are as defined in claim 2;

R_4 is H, optionally substituted C1-C6 alkyl, OH (provided both R_4 are not OH), C1-C6 alkoxy, -S-C1-C6 alkyl, $COOR_6$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$; or R_4R_4 may together be =O or R_4R_4 together with the carbon to which they are attached may form a spiro system of five to eight members with or without the presence of heteroatoms selected N, O, $S(O)_n$ (where $n = 0$ to 2), $N-R_1$;

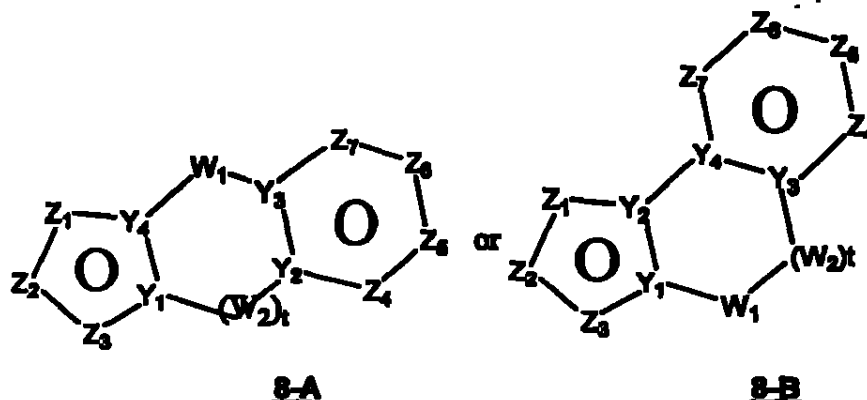
25

44

and

$t = 1$ to 3 .

9. A compound according to claim 1 wherein the tricyclic heteroaryl group is



wherein $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6$ and Z_7 are independently CR_2, N, O, S or $N-R_1$ provided one of the $Z_1 - Z_7$ is a carbon atom to which the remainder of the molecule is attached;

10 W_1 and W_2 are independently $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r = 0-2$), O , or $N-R_1$ with the proviso that no $S-S, S-O$ or $O-O$ bond formation can occur to form a saturated ring;

$R_1, R_2, R_6, R_7, Y_1, Y_2, Y_3$ and Y_4 are as defined in claim 2;

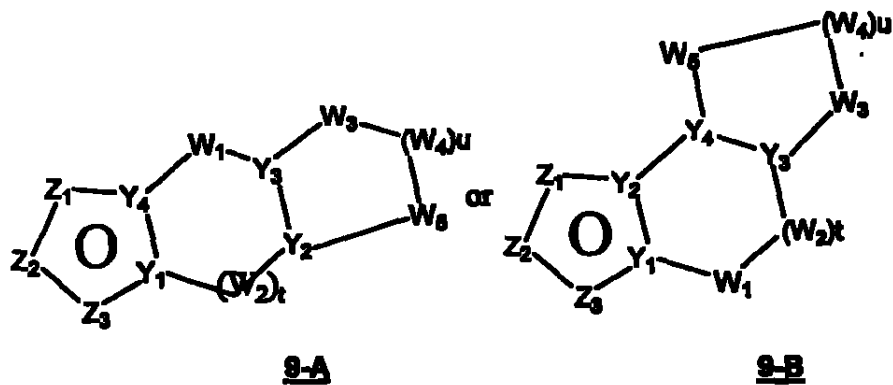
or optionally R_4 is H , optionally substituted $C1-C6$ alkyl, OH (provided both R_4 are not OH), $C1-C6$ alkoxy, $-S-C1-C6$ alkyl, $COOR_6, -NR_6R_7, -CONR_6R_7$; or R_4R_4 may together be $=O$ or R_4R_4 together with the carbon to which they are attached may form a spiro system of five to eight members with or without the presence of heteroatoms selected $N, O, S(O)_n$ (where $n = 0$ to 2), $N-R_1$;

and

$t = 0-3$.

20

10. A compound according to claim 1 wherein the tricyclic heteroaryl group is



wherein Z_1 , Z_2 and Z_3 are independently CR_2 , N, O, S or $N-R_1$, provided one of $Z_1 \sim Z_3$ is a carbon atom to which the remainder of the molecule is attached;

5 Y_1 and Y_4 are independently C or N;

Y_2 and Y_3 are independently CH or N;

W_1 , W_2 , W_3 , W_4 and W_5 are independently CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r = 0-2$), O, or $N-R_1$, with the proviso that no S-S, S-O or O-O bond formation can occur to form a saturated ring;

10 R_1 , R_2 , R_6 , and R_7 are as defined in claim 2;

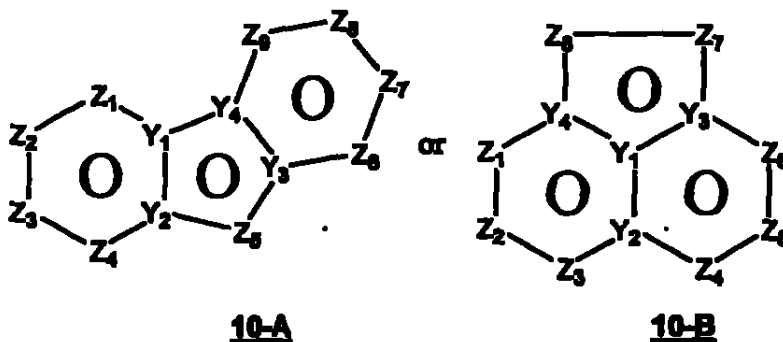
R_4 is H, optionally substituted C1-C6 alkyl, OH (provided both R_4 are not OH), C1-C6 alkoxy, $-S-C1-C6$ alkyl, $COOR_6$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$; or R_4R_4 may together be $=O$ or R_4R_4 together with the carbon to which they are attached may form a spiro system of five to eight members with or without the

15 presence of heteroatoms selected N, O, $S(O)_n$ (where $n = 0$ to 2), $N-R_1$;

$t = 0$ to 2; and

$u = 1$ to 3.

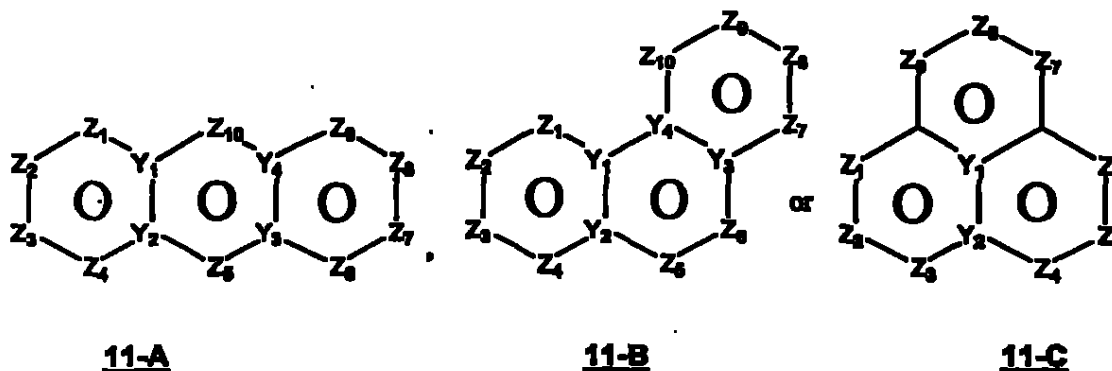
11. A compound according to claim 1 wherein the tricyclic heteroaryl group is



41

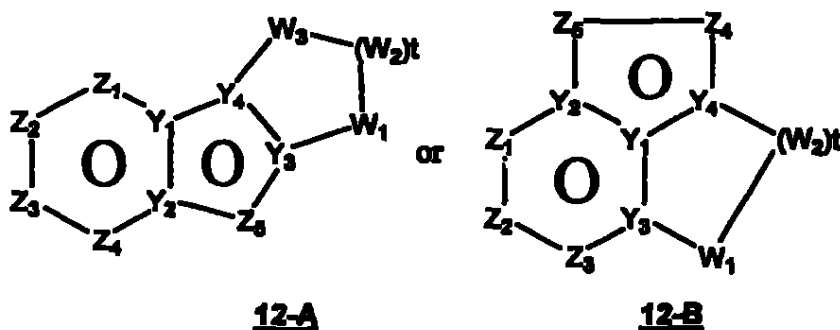
wherein $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ and Z_9 are independently CR_2, N, O, S or $N-R_1$ provided one of the $Z_1 - Z_9$ is a carbon atom to which the remainder of the molecule is attached; $R_1, R_2, R_6, R_7, Y_1, Y_2, Y_3$ and Y_4 are as defined in claim 2.

- 5 12. A compound according to claim 1 wherein the tricyclic heteroaryl group is



- 10 wherein $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ and Z_{10} are independently CR_2, N, O, S or $N-R_1$ provided one of $Z_1 - Z_{10}$ is a carbon atom to which the remainder of the molecule is attached; and $R_1, R_2, R_6, R_7, Y_1, Y_2, Y_3$ and Y_4 are as defined in claim 2.

13. A compound according to claim 1 wherein the tricyclic heteroaryl group is



- 15 wherein Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 and Z_5 are independently CR_2, N, O, S or $N-R_1$ provided that one of $Z_1 - Z_5$ is a carbon atom to which the remainder of the molecule is attached; W_1, W_2, W_3 are independently $CR_4R_4, O, N-R_1$, or $S=(O)_r$ ($r = 0-2$) with the proviso that no S-S, S-O or O-O bond formation can occur to form a saturated ring;
- 20 and $R_1, R_2, R_6, R_7, Y_1, Y_2, Y_3$ and Y_4 are as defined in claim 2;
- R_4 is H, optionally substituted C1-C6 alkyl, OH (provided both R_4 are not OH), C1-C6 alkoxy, -S-C1-C6 alkyl, $COOR_6$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$; or R_4R_4 may together be $=O$ or R_4R_4 together with the carbon to which they are attached

44

42

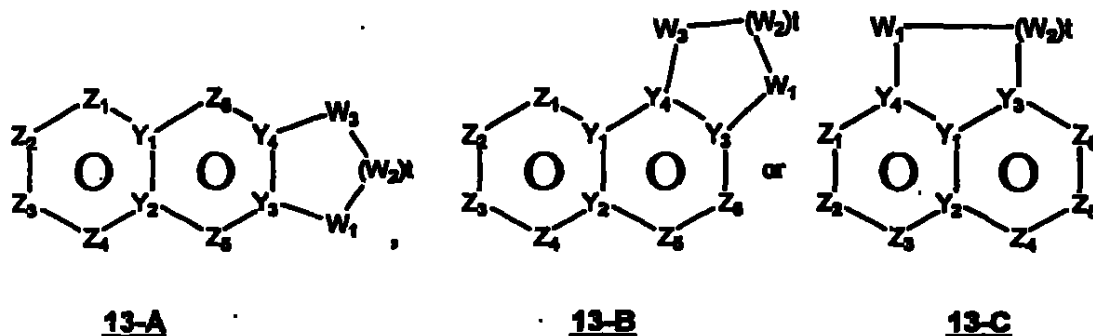
may form a spiro system of five to eight members with or without the presence of heteroatoms selected N, O, S(O)_n (where n = 0 to 2), N-R₁;

and

t = 1-4.

5

14. A compound according to claim 1 wherein the tricyclic heteroaryl group is



10 wherein Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅ and Z₆ are independently CR₂, N, O, S or N-R₁, provided one of Z₁ - Z₆ is a carbon atom to which the remainder of the molecule is attached; W₁, W₂ and W₃ are independently CR₄R₄, S(O)_r (r = 0 - 2), O, or N-R₁ with the proviso that no S-S, S-O or O-O bond formation can occur to form a saturated ring;

15 R₁, R₂, R₆, R₇, Y₁, Y₂, Y₃ and Y₄ are as defined in claim 2;

R₄ is H, optionally substituted C1-C6 alkyl, OH (provided both R₄ are not OH), C1-C6 alkoxy, -S-C1-C6 alkyl, COOR₆, -NR₆R₇, -CONR₆R₇; or R₄R₄ may together be =O or R₄R₄ together with the carbon to which they are attached may form a spiro system of five to eight members with or without the presence of heteroatoms selected N, O, S(O)_n (where n = 0 to 2), N-R₁;

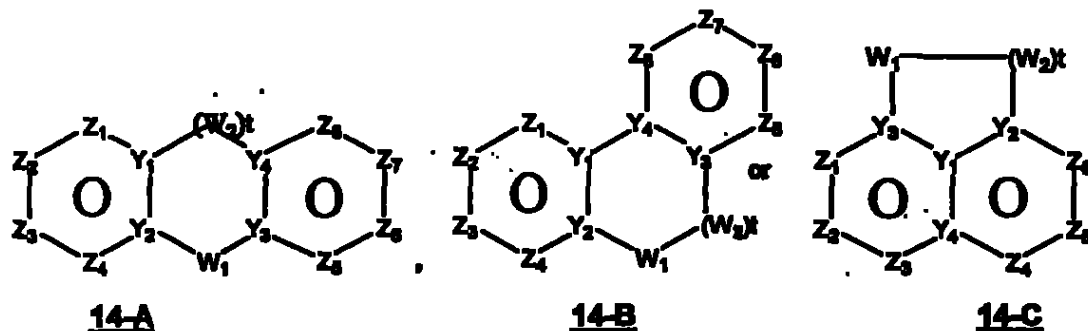
20

and

t = 1 to 3.

15. A compound according to claim 1 wherein the tricyclic heteroaryl group is

43



wherein Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 and Z_8 are independently CR_2 , N, O, S or $N-R_1$, provided one of $Z_1 - Z_8$ is a carbon atom to which the remainder of the molecule is attached;

W_1 and W_2 are independently CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r = 0-2$), O, or $N-R_1$ with the proviso that no S-S, S-O or O-O bond formation can occur to form a saturated ring;

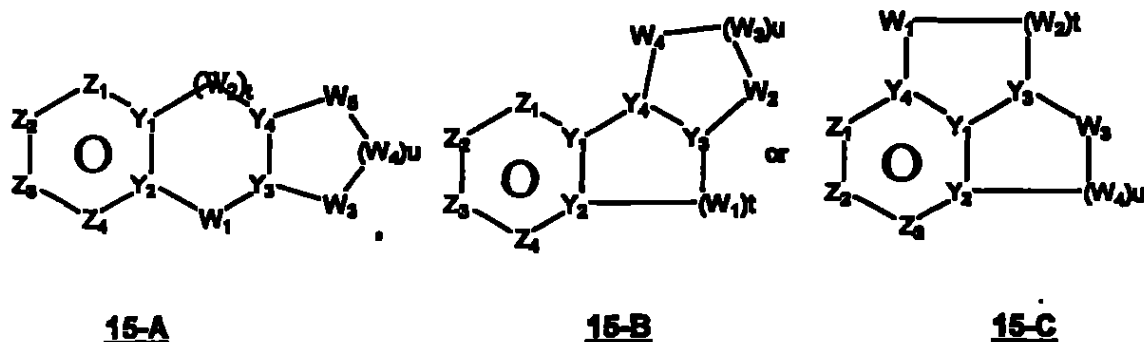
R_1 , R_2 , R_3 , R_7 , Y_1 , Y_2 , Y_3 and Y_4 are as defined in claim 2;

R_4 is H, optionally substituted C1-C6 alkyl, OH (provided both R_4 are not OH), C1-C6 alkoxy, -S-C1-C6 alkyl, $COOR_6$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$; or R_4R_4 may together be =O or R_4R_4 together with the carbon to which they are attached may form a spiro system of five to eight members with or without the presence of heteroatoms selected N, O, $S(O)_n$ (where $n = 0$ to 2), $N-R_1$;

and

$t = 1$ to 2.

16. A compound according to claim 1 wherein the tricyclic heteroaryl group is



wherein Z_1 , Z_2 , Z_3 and Z_4 are independently CR_2 , N, O, S or $N-R_1$ provided one of $Z_1 - Z_4$ is a carbon atom to which the remainder of the molecule is attached;

41

W_1, W_2, W_3, W_4 and W_5 are independently CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r = 0-2$), O, or $N-R_1$ with the proviso that no S-S, S-O or O-O bond formation can occur to form a saturated ring;

$R_1, R_2, R_6, R_7, Y_1, Y_2, Y_3$ and Y_4 are as defined in claim 2;

5

R_4 is H, optionally substituted C1-C8 alkyl, OH (provided both R_4 are not OH), C1-C8 alkoxy, $-S-C1-C8$ alkyl, $COOR_6$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$; or R_4R_4 may together be $=O$ or R_4R_4 together with the carbon to which they are attached may form a spiro system of five to eight members with or without the

10

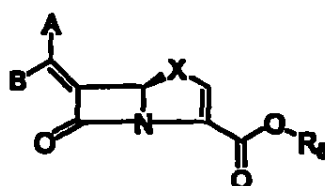
presence of heteroatoms selected N, O, $S(O)_n$ (where $n = 0$ to 2), $N-R_1$;

$t = 1$ to 3; and

$u = 1$ to 3.

15

17. A compound according to any one of claim 1 to 16 wherein the compound has the formula



18. A compound according to any one of claims 1 to 17 wherein X is S.

20

19. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of (5R,6Z)-6-(Imidazo[2,1-b][1,3]benzothiazol-2-ylmethylene)-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid;

(5R,6Z)-6-[(7-methoxyimidazo[2,1-b][1,3]benzothiazol-2-ylmethylene)-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid;

25

(5R,6Z)-6-[(7-chloroimidazo[2,1-b][1,3]benzothiazol-2-ylmethylene)-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid;

(5R),(6Z)-6-Imidazo[1,2-a]quinolin-2-ylmethylene-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid;

47

45

- (5R),(6Z)-6-(6,7-dihydro-5H-cyclopenta[d]imidazo[2,1-b][1,3]thiazol-2-ylmethylene)-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid;
- (5R),(6Z)-6-(imidazo[1,2-a]quinoxaline-2-ylmethylene)-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid, sodium salt;
- 5 (5R,6Z)-6-[(7-methylimidazo[2,1-b][1,3]benzothiazol-2-ylmethylene)-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid;
- (5R),(6Z)-6-(4,5,6,7-tetrahydro-1,3a,3b,8-tetraaza-cyclopenta[a]indene-2-ylmethylene)-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid sodium salt;
- 10 (5R,6E)-6-[(10-benzyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-yl)methylene]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic Acid;
- 6-(5-ethoxy-7,8-dihydro-6H-3,4,8b-triaza-as-indacen-2-ylmethylene)-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid;
- 15 (5R,6E&Z)-7-oxo-6-(4H,10H-pyrazolo[5,1-c][1,4]benzoxazepin-2-ylmethylene)-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid, sodium salt;
- (5R),(6Z)-6-(5H-imidazo[2,1-a]isoindol-2-ylmethylene)-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid sodium salt;
- (5R,6Z)-6-[(5-methylimidazo[2,1-b][1,3]benzothiazol-2-ylmethylene)-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid;
- 20 (5R,6Z)-6-[(7-fluoroimidazo[2,1-b][1,3]benzothiazol-2-ylmethylene)-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid;
- (5R),(6Z)-6-(5,8-dihydro-6H-imidazo[2,1-b]pyrano[4,3-d][1,3]thiazol-2-ylmethylene)-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid;
- 25 (5R),(6Z)-6-(imidazo[2,1-b]benzothiazol-7-ylmethylene)-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid;
- (5R),(6Z)-7-oxo-6-[(1,3)thiazolo[3,2-a]benzimidazol-2-ylmethylene)-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid;
- (5R),(6Z)-6-(7,8-dihydro-6H-cyclopenta[3,4]pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-2-ylmethylene)-7-oxo-6-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid;
- 30 (5R),(6Z)-7-oxo-6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[2,1-b][1,3]benzothiazol-2-ylmethylene)-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid;
- (5R),(6Z)-6-[(9-methyl-9H-imidazo[1,2-a]benzimidazol-2-yl)methylene]-7-oxo-4-thia-

48

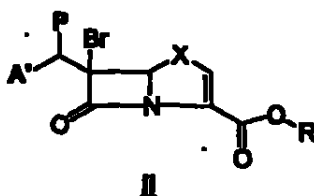
06

- 1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid;
(5R,6Z)-7-oxo-6-(4H-thieno[2',3':4,5]thiopyrano[2,3-b]pyridin-2-ylmethylene)-4-thia-
1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid (Sodium salt);
(5R,6Z)-7-oxo-6-(4H-thieno[2',3':4,5]thiopyrano[2,3-b]pyridin-2-ylmethylene)-4-thia-
5 1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid (Sodium salt);
(5R,6Z)-6-[(5-methyl-7,8-dihydro-8H-cyclopenta[e][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-
yl)methylene]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid, sodium
salt;
(5R,6Z)-6-[[7-(ethoxycarbonyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[3,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-
10 a]pyrimidin-2-yl)methylene]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic
acid, sodium salt;
(5R,6Z)-6-(8',9'-dihydro-8'H-spiro[1,3-dioxolane-2,7'-[1,2,4]triazolo[1,5-a]quinazolin-
2'-ylmethylene)-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid, sodium
salt;
15 (5R,6Z)-6-[(5-methyl-6,7,8,9-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]quinazolin-2-
yl)methylene]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid, sodium
salt;
(5R,6Z)-8-[(5-methoxy-7,8-dihydro-8H-cyclopenta[e]imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-
yl)methylene]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid, sodium
20 salt;
(5R,6Z)-6-[(5-[2-(benzyloxy)ethoxy]-7,8-dihydro-8H-cyclopenta[e]imidazo[1,2-
a]pyrimidin-2-yl)methylene]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic
acid, sodium salt;
(5R,6Z)-6-(2,3-dihydro[1,3]thiazolo[3,2-a]benzimidazol-6-ylmethylene)-7-oxo-4-thia-
25 1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid, sodium salt;
(5R,6Z)-6-(3,4-dihydro-2H-[1,3]thiazino[3,2-a]benzimidazol-7-ylmethylene)-7-oxo-4-
thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid, sodium salt;
(5R,6Z)-7-oxo-6-[[1,3]thiazolo[3,2-a]benzimidazol-6-ylmethylene)-4-thia-1-
azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid, sodium salt;
30 (5R,6Z)-6-(7,8-dihydro-5H-pyrano[4,3-d]pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazol-2-ylmethylene)-7-
oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid, sodium salt;
(5R,6Z)-7-oxo-6-(5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-b][1,3]benzoxazol-2-ylmethylene)-4-
thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid, sodium salt;

49

(5R,6Z)-6-[[6-(ethoxycarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5',1':2,3][1,3]oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]methylene]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid, sodium salt.

- 5 20. A method for the treatment of bacterial infection or disease in a patient in need thereof which comprises providing to said patient an effective amount of a compound of formula I as claimed in any one of claims 1 to 19, or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable ester thereof.
- 10 21. A method according to claim 20 wherein the compound is co-administered with a betalactam antibiotic.
22. A method according to claim 21 wherein the ratio of β -lactam antibiotic to the compound is in a range from about 1:1 to about 100:1.
- 15 23. A method according to claim 22 wherein the ratio of the β -lactam antibiotic to the compound is less than 10:1.
24. A pharmaceutical composition which comprises a pharmaceutically acceptable carrier and an effective amount of a compound of formula I as claimed in any one of claims 1 to 19 or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable ester thereof.
- 20 25. A process for preparing a compound of formula I as claimed in claim 1 which comprises subjecting to reductive elimination a compound of formula II:
- 25



wherein A' is A or B as defined in claim 1, X is O or S, P is an ester leaving group, e.g., acetate, mesylate and R is a protecting group, group, followed if necessary by

removal of the protecting group, to give a compound of formula I wherein R_5 is hydrogen; and if desired converting to a pharmaceutically acceptable salt or to an ester wherein R_5 is C1 - C8 alkyl, C5 - C8 cycloalkyl, or $CH_2R_5OCOC1-C8alkyl$.

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:	RECEIVED	23
CONNELLY, Michael		
TALBOTT, Dawn, Jacqueline		
Wyeth Laboratories		
Huntercombe Lane South 04 DEC 2003		
Taplow		
Berkshire SL6 0PH		
GRANDE BRETAGNE		
PATENTS DEPT.		

NOTIFICATION OF RECEIPT
OF DEMAND BY COMPETENT INTERNATIONAL
PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY(PCT Rules 59.3(e) and 61.1(b), first sentence
and Administrative Instructions, Section 601(a))Date of mailing
(day/month/year) 02-12-2003Applicant's or agent's file reference
AM100860

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No. PCT/US 03/ 13451	International filing date (day/month/year) 30/04/2003	Priority date (day/month/year) 01/05/2002
---	--	--

Applicant

WYETH A CORPORATION OF THE STATE OF DELAWARE ...

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority considers the following date as the date of receipt of the demand for international preliminary examination of the international application:

20/11/2003

2. This date of receipt is:

DEC 16 2003

- ☒ the actual date of receipt of the demand by this Authority (Rule 61.1(b)).
- ☐ the actual date of receipt of the demand on behalf of this Authority (Rule 59.3(e)).
- ☐ the date on which this Authority has, in response to the invitation to correct defects in the demand (Form PCT/IPEA/404), received the required corrections.

3. ☐ **ATTENTION:** That date of receipt is **AFTER** the expiration of 19 months from the priority date. Consequently, the election(s) made in the demand does (do) not have the effect of postponing the entry into the national phase until 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)). Therefore, the acts for entry into the national phase must be performed within 20 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 22). For details, see the PCT Applicant's Guide, Volume II.

☐ (If applicable) This notification confirms the information given by telephone, facsimile transmission or in person on:

4. Only where paragraph 3 applies, a copy of this notification has been sent to the International Bureau.

Name and mailing address of the IPEA/

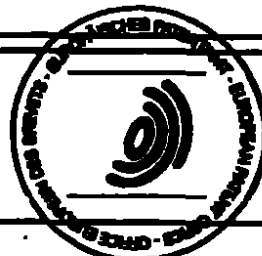


European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523636 epnu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

OBERHAUSER A S

Tel. (+49-89) 2399-8139



The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/EP

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty.
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only	
Identification of IP EA	Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION Applicant's or agent's file reference AM100860	
International application No. PCT/US03/13451	International filing date (day/month/year) 30Apr#2003 (30/04/2003) (Earliest) Priority date (day/month/year) 01May2002 (01/05/2002)
Title of invention HETEROTRICYCLYL-6-ALKYLIDENE-PENEMS AS BETA-LACTAMASE INHIBITORS	
Box No. II APPLICANT(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Wyeth a corporation of the State of Delaware Five Giralda Farms Madison, New Jersey 07940 United States of America	
Telephone No. (973) 660-7664 Facsimile No. (973) 660-7973 Teleprinter No. Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: United States of America	State (that is, country) of residence: United States of America
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) VENKATESAN, Arunapakam Mudumbal 97-07 63rd Road #9K Rego Park, New York 11374	
State (that is, country) of nationality: United States of America	State (that is, country) of residence: United States of America
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) MANSOUR, Takek Suhayl 5 Overlook Road New City, New York 10956	
State (that is, country) of nationality: Canada	State (that is, country) of residence: United States of America
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.	

53

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

*If none of the following sub-items is used, this sheet should not be included in the demand.**Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

ABE, Takeo
26-17 Naka-cho, Sakado-Shi
Saitama, Japan 350-0227

State (that is, country) of nationality:
Japan

State (that is, country) of residence:
Japan

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

MIHIRA, Ado
1-11-12, Mihara, Asaki-shi
Saitama, Japan 351-0025

State (that is, country) of nationality:
Japan

State (that is, country) of residence:
Japan

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

AGARWAL, Atul
75 Nicholas Court
Hamden, Connecticut 06518
United States of America

State (that is, country) of nationality:
United States of America

State (that is, country) of residence:
United States of America

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

USHIROGOCHI, Hideki
3-12-4, Higashi, Niza-shi
Saitama, Japan 352-0002

State (that is, country) of nationality:
Japan

State (that is, country) of residence:
Japan

☒ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Sheet No. 3.

International application No.
PCT/US03/13451

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-items is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

GU, Yansong
82 N. Magnolia Street
Pearl River, New York 10965
United States of America

State (that is, country) of nationality:
United States of America

State (that is, country) of residence:
United States of America

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

TAMAI, Satoshi
5-26-38, Kamiasao
Asao-ku, Kawasaki-shi 215-0021
Kanagawa, Japan

State (that is, country) of nationality:
Japan

State (that is, country) of residence:
Japan

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

SUM, Fuk-Wah
16 Chamberlain Court
Pomona, New York 10970
United States of America

State (that is, country) of nationality:
Canada

State (that is, country) of residence:
United States of America

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The following person is ☒ agent ☐ common representative and ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination. ☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked. ☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> CONNELLY, Michael J.; INGHAM, Stephen H.; MANNION, Sally K.; TALBOTT, Dawn J.; WILEMAN, David F. Wyeth Laboratories Huntercombe Lane South Tetlow, Maidenhead Berkshire SL6 0PH United Kingdom	Telephone No. (01628) 804377 Facsimile No. (01628) 799098 Teleprinter No. Agent's registration No. with the Office
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	
Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION	
Statement concerning amendments:* 1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of: ☒ the international application as originally filed the description ☒ as originally filed ☐ as amended under Article 34 the claims ☐ as originally filed ☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement) ☒ as amended under Article 34 the drawings ☐ as originally filed ☐ as amended under Article 34 2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed. 3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). <i>(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)</i> * Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.	
Language for the purposes of international preliminary examination: ENGLISH ☒ which is the language in which the international application was filed. ☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search. ☐ which is the language of publication of the international application. ☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.	
Box No. V ELECTION OF STATES	
The applicant hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT) excluding the following States which the applicant wishes not to elect:	

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purpose of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|----------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | 1 sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | 1 sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary Examining Authority use only

received	not received
----------	--------------

☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ other (specify): |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand)



John W. Hogan
Agent for Applicants

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

- | | |
|--|---|
| 3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. | ☐ The applicant has been informed accordingly. |
| 4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5. | |
| 5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82. | |

For International Bureau use only

Demand received from IPFA on:

54

57

55

WYETH

DFW/aja
20 de Noviembre de 2003

La Oficina de Patentes Europea
D-80298
Munich
Alemania

Estimados Señores:

RE: Capítulo II
Solicitud Internacional No. PCT US03/13451
Presentada el 30 de Abril 2003
Wyeth Caso AM-100860

Presento la Demanda bajo el Artículo 31 del Tratado de Cooperación de Patentes requiriendo que se realice el Examen Preliminar Internacional para la PCT/US03/13451.

La Tasa de Examen Preliminar y el monto de tasa de manejo a 1689 EUR son debitados de nuestra cuenta de depósito EPO número 2805.0053 a nombre de Wyeth Laboratories Patent Department.

Los Solicitantes desean hacer una modificación a las reivindicaciones bajo el Artículo 34. La modificación es remover ciertos compuestos de la Reivindicación 19 previa en nuevas reivindicaciones 20, 21 y 22. Las reivindicaciones sobrantes son re-numeradas. Esta modificación ha sido realizada reemplazando las páginas 180-183 anexadas a la presente. Las dependencias de las reivindicaciones restantes han sido ajustadas en donde sea apropiado.

Además, se anexa copia del requerimiento enviado a la WIPO para cambiar la nacionalidad del inventor Atul Agarwal.

Por consiguiente, los solicitantes requieren un examen preliminar internacional en forma apropiada y detallada.

Se anexa una forma 1037 con la copia confirmatoria de reconocimiento del recibido.

Atentamente,

Dr D F Wileman
Abogado de Patentes Europeas

//

SB

Sal sódica de ácido (5R),(6Z)-6-(imidazo[1,2-a]quinoxalin-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Acido (5R,6Z)-6-[(7-metilimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R),(6Z)-6-(4,5,6,7-tetrahidro-1,3a,3b,8-tetraazaciclopenta[a]inden-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Acido (5R,6E)-6-[(10-bencil-11-oxo-10,11-dihidrobenczo[b,f][1,4]oxazepin-8-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Acido 6-(5-etoxi-7,8-dihidro-6H-3,4,8b-triaza-as-indacen-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R,6E&Z)-7-oxo-6-(4H,10H-pirazol[5,1-c][1,4]benzoxazepin-2-ilmetilen)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R),(6Z)-6-(5H-imidazo[2,1-a]isoindol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Acido (5R,6Z)-6-[(5-metilimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Acido (5R,6Z)-6-[(7-fluoroimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Acido (5R), (6Z)-6-(imidazo[2,1-b]benzotiazol-7-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Acido (5R,6Z)-7-oxo-6-([1,3]tiazol[3,2-a]bencimidazol-2-ilmetilen)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Acido (5R),(6Z)-8-[(9-metil-9H-imidazo[1,2-a]bencimidazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

57

(Sal sódica) Acido (5R),(6Z)-7-oxo-6-(4H-tieno[2',3':4,5]tiopiran[2,3-b]piridin-2-ilmetilen)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

(Sal sódica) Acido (5R,6Z)-7-oxo-6-(4H-tieno[2',3':4,5]tiopiran[2,3-b]piridin-2-ilmetilen)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-[(5-metil-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[e][1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)metilen]-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-[[7-(etoxicarbonil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-e][1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il]metilen]-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-(8',9'-dihidro-6'H-espiro[1,3-dioxalan-2,7'-[1,2,4]triazol[1,5-a]quinazolin]-2'-il]metilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-[(5-metil-6,7,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazol[1,5-a]quinazolin-2-il)metilen]-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-[(5-metoxi-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[e]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)metilen]-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-[(5-[2-(benciloxi)etoxi]-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[e]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)metilen]-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-(2,3-dihidro[1,3]tiazol[3,2-a]bencimidazol-6-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-(3,4-dihidro-2H-[1,3]tiazino[3,2-a]bencimidazol-7-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

62

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-7-oxo-6-([1,3]tiazol[3,2-a]bencimidazol-6-ilmetilen)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico.

20. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de ácido (5R),(6Z)-6-(7,8-dihidro-6H-ciclopenta[3,4]pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-6-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Ácido (5R),(6Z)-7-oxo-6-(5,6,7,8-tetradihidroimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetilen)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-(7,8-dihidro-5H-piran[4,3-d]pirazol[5,1-b][1,3]oxazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-7-oxo-6-(5,6,7,8-tetradihidropirazol[5,1-b][1,3]benzoxazol-2-ilmetilen)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-([6-(etoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirazol[5',1':2,3][1,3]oxazol[5,4-c]piridin-2-il]metilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico.

21. Un compuesto según la reivindicación 1, el cual es el ácido (5R),(6Z)-6-(5,8-dihidro-6H-imidazo[2,1-b]pirano[4,3-d][1,3]tiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico.

22. Un compuesto según la reivindicación 1, el cual es el ácido (5R),(6Z)-6-(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico.

23. Un método para el tratamiento de infección bacteriana o enfermedad en un paciente en necesidad de este, que comprende proveer al paciente de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable in vivo de este.

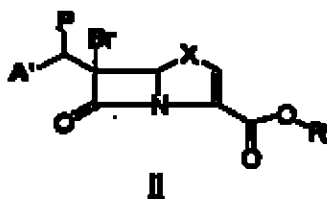
24. Un método según la reivindicación 23, en donde el compuesto es co-administrado con un antibiótico de betalactama.

25. Un método según la reivindicación 24, en donde la relación de antibiótico de β -lactama a compuesto está en un rango de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 100:1.

26. Un método según la reivindicación 25, en donde la relación de antibiótico de β -lactama a compuesto es de menos de 10:1.

27. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de un compuesto de formula I como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable en vivo de este.

28. Un proceso para la preparación de un compuesto de formula I como se reivindicó en la reivindicación 1, que comprende someter a eliminación reductiva un compuesto de formula II:



en donde A' es A o B como se definió en la reivindicación 1, X es O o S, P es un grupo éster saliente, e.g., acetato, mesilato, y R es un grupo protector, seguido, si es necesario, de la remoción del grupo protector, para dar un compuesto de formula I, en donde R₅ es hidrógeno; y si se desea, convertirlo a una sal farmacéuticamente aceptable o a un éster, en donde R₅ es alquiloC1-C6, cicloalquiloC5-C6, o CHR₃OCOalquiloC1-C6.

Wyeth Plv ceuticals
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL8 0PH

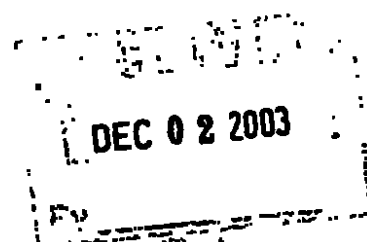
Patents & Trade Marks Department
Tel: +44 (0)1628 804377
Fax: +44 (0)1628 799099

Wyeth

DFW/aja
20 November 2003

BY FAX

The European Patent Office
D-80298
Munich
Germany



Dear Sirs

RE: Chapter II

International Application No PCT US03/13451

Filed 30 April 2003

Wyeth Case AM-100860

I file herewith the Demand under Article 31 of the Patent Co-operation Treaty requesting that the International Preliminary Examination be carried out on PCT/US03/13451.

The Preliminary Examination Fee and the handling fee amounting to EUR 1689 are to be debited from our EPO deposit account number 2805.0053 in the name of Wyeth Laboratories Patent Department.

The Applicants wish to make an amendment under Article 34 to the claims. The amendment is to remove certain compounds from previous Claim 19 into new Claims 20, 21 and 22. The remaining claims are to be re-numbered. This amendment has been done on replacement pages 180-183 enclosed herewith. The dependencies of the remaining claims have been adjusted where appropriate.

Also enclosed is a copy of the request sent to WIPO to change inventor Atul Agarwal's nationality.

The Applicants hereby request a proper, detailed form of international preliminary examination.

A form 1037 is enclosed with the confirmatory copy for acknowledging receipt.

Yours faithfully

Dr D F Wileman
European Patent Attorney



John Wyeth & Brother Limited
Registered in England No. 138937
Registered Office: Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead, Berkshire, SL8 0PH

Incorporating: Wyeth Research

CC: TAPLOW

CC: PEARL RIVER

P
+
60

63

- (5R),(6Z)-6-(imidazo[1,2-a]quinoxaline-2-ylmethylene)-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid, sodium salt;
- (5R,6Z)-6-[(7-methylimidazo[2,1-b][1,3]benzothiazol-2-ylmethylene)-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid;
- 5 (5R), (6Z)-6-(4,5,6,7-tetrahydro-1,3a,3b,8-tetraaza-cyclopenta[a]indene-2-ylmethylene)-7-oxo-4-thia-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid sodium salt;
- (5R,6E)-6-[(10-benzyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-yl)methylene]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic
- 10 Acid;
- 6-(5-ethoxy-7,8-dihydro-6H-3,4,8b-triaza-as-indacen-2-ylmethylene)-7-oxo-4-thia-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid;
- (5R,6E&Z)-7-oxo-6-(4H,10H-pyrazolo[5,1-c][1,4]benzoxazepin-2-ylmethylene)-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid, sodium salt;
- 15 (5R), (6Z)-6-(5H-imidazo[2,1-a]isindol-2-ylmethylene)-7-oxo-4-thia-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid sodium salt;
- (5R,6Z)-6-[(5-methylimidazo[2,1-b][1,3]benzothiazol-2-ylmethylene)-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid;
- (5R,6Z)-6-[(7-fluorimidazo[2,1-b][1,3]benzothiazol-2-ylmethylene)-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid;
- 20 (5R),(6Z)-6-(imidazo[2,1-b]benzothiazol-7-ylmethylene)-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid;
- (5R),(6Z)-7-oxo-6-[(1,3)thiazolo[3,2-a]benzimidazol-2-ylmethylene)-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid;
- 25 (5R),(6Z)-8-[(9-methyl-9H-imidazo[1,2-a]benzimidazol-2-yl)methylene]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid;
- (5R,6Z)-7-oxo-6-(4H-thieno[2',3':4,5]thiopyrano[2,3-b]pyridin-2-ylmethylene)-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid (Sodium salt);
- (5R,6Z)-7-oxo-6-(4H-thieno[2',3':4,5]thiopyrano[2,3-b]pyridin-2-ylmethylene)-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid (Sodium salt);
- 30 (5R,6Z)-6-[(5-methyl-7,8-dihydro-6H-cyclopenta[e][1,2,4]triazolo[1,5-e]pyrimidin-2-yl)methylene]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid, sodium salt;

- (5R,6Z)-6-[[7-(ethoxycarbonyl)-8,7,8,9-tetrahydropyrido[3,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl]methylene]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid, sodium salt;
- (5R,6Z)-6-(8',9'-dihydro-6'H-spiro[1,3-dioxolane-2,7'-(1,2,4)triazolo[1,5-a]quinazolin]-2'-ylmethylene)-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid, sodium salt;
- (5R,6Z)-6-[(5-methyl-6,7,8,9-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]quinazolin-2-yl)methylene]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid, sodium salt;
- (5R,6Z)-6-[(5-methoxy-7,8-dihydro-6H-cyclopenta[e]imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)methylene]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid, sodium salt;
- (5R,6Z)-6-[(5-[2-(benzyloxy)ethoxy]-7,8-dihydro-6H-cyclopenta[e]imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)methylene]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid, sodium salt;
- (5R,6Z)-6-(2,3-dihydro[1,3]thiazolo[3,2-a]benzimidazol-6-ylmethylene)-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid, sodium salt;
- (5R,6Z)-6-(3,4-dihydro-2H-[1,3]thiazino[3,2-a]benzimidazol-7-ylmethylene)-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid, sodium salt;
- (5R,6Z)-7-oxo-6-[(1,3)thiazolo[3,2-a]benzimidazol-6-ylmethylene]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid, sodium salt.

20. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of
- (5R),(6Z)-6-(7,8-dihydro-6H-cyclopenta[3,4]pyrazolo[5,1-b][1,3]thiazol-2-ylmethylene)-7-oxo-6,4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid;
- (5R),(6Z)-7-oxo-6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[2,1-b][1,3]benzothiazol-2-ylmethylene)-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid;
- (5R,6Z)-6-(7,8-dihydro-5H-pyrano[4,3-d]pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazol-2-ylmethylene)-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid, sodium salt;
- (5R,6Z)-7-oxo-6-(5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5,1-b][1,3]benzoxazol-2-ylmethylene)-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid, sodium salt; and
- (5R,6Z)-6-[[8-(ethoxycarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[5',1'2,3][1,3]oxazolo[5,4-

c]pyridin-2-yl)methylene)-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid, sodium salt.

21. A compound according to claim 1 which is (5R),(6Z)-6-(5,8-dihydro-6H-imidazo[2,1-b]pyrano[4,3-d][1,3]thiazol-2-ylmethylene)-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid.

22. A compound according to claim 1 which is (5R),(6Z)-6-(6,7-dihydro-5H-cyclopenta[d]imidazo[2,1-b][1,3]thiazol-2-ylmethylene)-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid.

23. A method for the treatment of bacterial infection or disease in a patient in need thereof which comprises providing to said patient an effective amount of a compound of formula I as claimed in any one of claims 1 to 22, or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable ester thereof.

24. A method according to claim 23 wherein the compound is co-administered with a betalactam antibiotic.

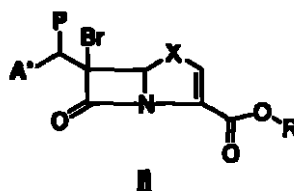
25. A method according to claim 24 wherein the ratio of β -lactam antibiotic to the compound is in a range from about 1:1 to about 100:1.

26. A method according to claim 25 wherein the ratio of the β -lactam antibiotic to the compound is less than 10:1.

27. A pharmaceutical composition which comprises a pharmaceutically acceptable carrier and an effective amount of a compound of formula I as claimed in any one of claims 1 to 22 or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable ester thereof.

28. A process for preparing a compound of formula I as claimed in claim 1 which comprises subjecting to reductive elimination a compound of formula II:

67



- wherein A' is A or B as defined in claim 1, X is O or S, P is an ester leaving group, e.g., acetate, mesylate and R is a protecting group, group, followed if necessary by removal of the protecting group, to give a compound of formula I wherein R₅ is
- 5 hydrogen; and if desired converting to a pharmaceutically acceptable salt or to an ester wherein R₆ is C1 -C8 alkyl, C5 - C6 cycloalkyl, or CHR₆OCOC1-C8alkyl.

67

65

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

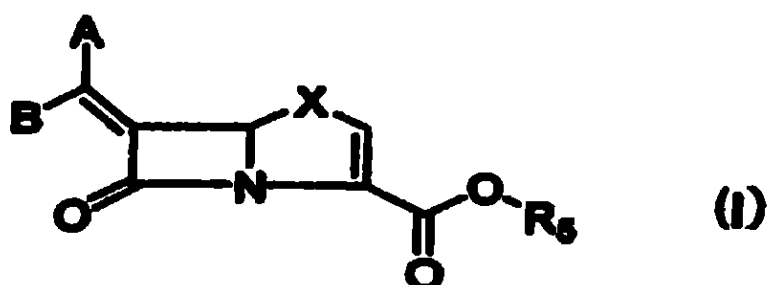
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

68

**6-ALQUILIDEN-PENEMS HETEROTRIGICLICOS COMO INHIBIDORES
DE BETA-LACTAMASA**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION



La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, composiciones farmacéuticas y el uso de las mismas para el tratamiento de infección bacterial o una enfermedad en un paciente con necesidad del mismo.

6-ALQUILIDEN-PENEMS HETEROTRICICLICOS COMO INHIBIDORES DE BETA-LACTAMASA

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención está relacionada con ciertos 6-alkuiden penems tricíclicos que actúan como inhibidores de amplio espectro de β -lactamasa. Las β -lactamasas hidrolizan antibióticos de Las β -lactama, y como tales constituyen la causa primaria de resistencia bacterial. Cuando los compuestos de la presente invención se combinan con antibióticos de β -lactama proveen un tratamiento efectivo contra infecciones bacteriales que amenazan la vida.

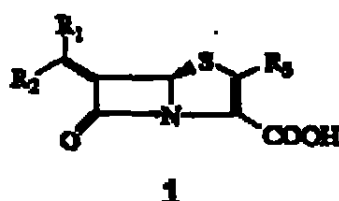
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las penicilinas y cefalosporinas son los antibióticos de β -lactama usados más frecuentemente y ampliamente en la clínica. Sin embargo, el desarrollo de la resistencia a los antibióticos de β -lactama por diferentes patógenos ha tenido un efecto dañino en el mantenimiento del tratamiento efectivo de infecciones bacteriales. (Coleman, K. *Expert Opin. Invest. Drugs* 1995, 4, 693; Sutherland, R. *Infection* 1995, 23 (4) 191; Bush, K, *Cur. Pharm. Design* 1999, 5, 839-845). El mecanismo conocido más significativo relacionado con el desarrollo de resistencia bacterial a los antibióticos de β -lactama, es la producción de β -lactamasas de serina clase-A, Clase-B y Clase-C. Estas enzimas degradan los antibióticos de β -lactama, causando la pérdida de actividad antibacterial. Las enzimas clase-A hidrolizan preferencialmente penicilinas mientras las lactamasas clase-C tienen un perfil de sustrato que favorece la hidrólisis de cefalosporina. (Bush, K; Jacoby, G.A.; Medeiros, A.A. *Antibicrob. Agents Chemother.* 1995, 39, 1211). A la fecha, se han reportado más de 250 β -lactamasas diferentes (Payne, D.J.; Du, W and Bateson, J.H. *Exp. Opin. Invest. Drugs* 2000, 247), y existe una necesidad de una nueva generación de inhibidores de β -lactamasa de amplio espectro. La resistencia bacterial a estos antibióticos se podría reducir grandemente mediante la administración de antibióticos de β -lactama en combinación con un compuesto que inhibe estas enzimas.

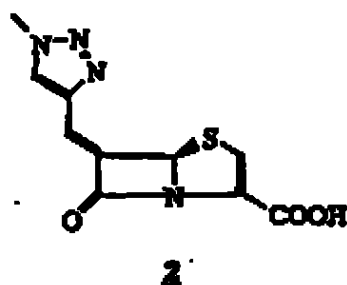
Los inhibidores de β -lactamasa disponibles comercialmente tales como ácido clavulánico, subactama y tazobactama son todas efectivas contra la clase-A que produce patógenos.

El ácido clavulánico se usa clínicamente en combinación con amoxicilina y ticarcilina; asimismo la subactama con ampicilina y tazobactama con piperacilina. Sin embargo, estos compuestos no son efectivos contra la clase C que produce organismos. Se ha dilucidado el mecanismo de inactivación de las β -lactamasas clase-A (como la PCI y TEM-1). (Bush, K; *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993, 37, 851; Yang, Y; Janota, K; Tabei, K; Huang, N; Seigal, M.M.; Lin, Y.I.; Rasmussen, B.B. and Shlaes, D.M. *J. Biol. Chem.* 2000, 35, 26674-26682).

N 1981 el grupo Beecham reveló 6-alquidín penems de estructura general **1** como inhibidores de β -lactamasas. [N.F. Osborne, Patente U.S. 4, 485, 110 (1984); N.F. Osborne, Solicitud de Patente Europea 81 301683.9.]



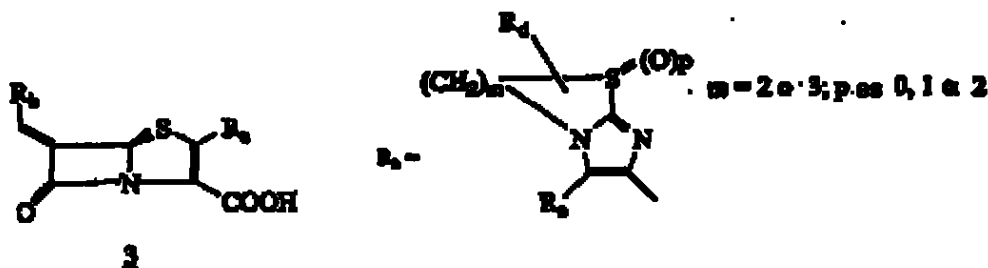
R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno o un grupo hidrocarburo C_{1-10} o mono heterocíclico, y R_3 representa un hidrógeno o grupo orgánico. Posteriormente, el mismo grupo reveló compuestos de fórmula general **1**, en donde R_1 comprende una mitad 1,2,3-triazol. [N.F. Osborne, Sol. Pat. Eur. 84301255.0]. El año siguiente, el mismo grupo registró tres solicitudes de patente de la estructura **1**, en donde R_1 es un sistema de anillo mono aromático de seis miembros o cinco miembros, opcionalmente sustituido. [N.F. Osborne, Sol. Pat. Eur. 85100520.7; Sol. Pat. Eur. 85100521.5 y Sol. Pat. Eur. 85300456.2]. La solicitud de patente europea No. 86305585.1 revela la síntesis y la utilidad de (Z)-6-(1-metil-1,2,3-triazol-4-ilmetil)-penem-3-carboxilato **2** como un inhibidor de β -lactamasa clase-A y clase-C.



La Sol. Pat. Eur. 86305584.4 reveló la preparación de compuestos de formula general **1**, en donde R_1 = grupo heterocíclico no aromático, y se publicó la solicitud PCT [N.J. Broom; P.D. Edwards, N.F. Osborne y S. Coulton PCT WO 87/00525] que revela R_1 = grupo hetero-aromático bicíclico fusionado. Igualmente las solicitudes de patente [N.J. Broom; G. Brooks; S. Coulton, Sol. Pat. Eur. 88311786.3; N.J. Broom; G. Brooks; B.P. Clarke, Sol. Pat. Eur. 88311787.1) revelaron la preparación y uso de compuestos de estructura general **1**, en donde R_1 es un anillo hetero-aromático de cinco miembros sustituido. Un proceso para la preparación de compuesto de formula general **1** fue revelada por Coulton, et al. [S. Coulton; J.B. Harbridge; N.F. Osborne y G. Walker Sol. Pat. Eur. 87300193.7].

En el año de 1993 Beecham reveló [A.V. Stachulsko y R. Walter, PCT WO 93/03042] la preparación y el uso de compuestos de formula general **1**, en los cuales R_1 = alquilo (C_{1-6}) y R_2 = CH_2X o COY , en donde X = halógeno o $CONR_2$.

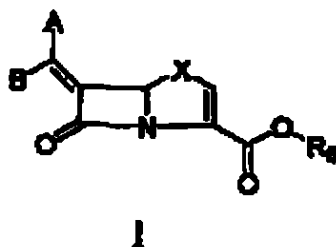
Durante la última década Beecham ha registrado tres patentes que describen los compuestos de formula general **3**. [N.J. Broom; F.P. Harrington, PCT WO 94/10178; K. Coleman; J.E. Neale PCT WO 95/28935; K. Coleman; J.E. Neale PCT WO 95/17184, en donde R_a = hidrógeno o un grupo orgánico, y R_d y R_e pueden ser ambos hidrógeno o uno o más sustituyentes que reemplazan el átomo de hidrógenos del sistema de anillo mostrado a continuación.



DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención está relacionada con compuestos nuevos de β -lactama de amplio espectro y bajo peso molecular, y en particular a una clase de 6-alquidán penema sustituidos de heteroarilo tricíclico que tienen propiedades de β -lactamasa inhibitorias y antibacteriales. Los compuestos son, por lo tanto útiles para el tratamiento de infecciones antibacteriales en humanos o animales, ya sea solo o en combinación con otros antibióticos.

Según la presente invención se proveen compuestos de fórmula general I, o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable en vivo de este:



en donde:

alguno de A y B denota hidrógeno y el otro un grupo heteroarilo tricíclico fusionado opcionalmente sustituido;

X es S o O, preferiblemente S;

R₅ es H, un éster hidrolizable en vivo como alquilo C1-C6, cicloalquilo C5-C6, CHR₃OCOalquilo C1-C6 o sales tales como Na, K, Ca; grupos R₅ preferibles son H o sales.

La expresión "grupo heteroarilo tricíclico fusionado" usado en la descripción y las reivindicaciones significa:

un grupo que comprende tres anillos fusionados, en los cuales al menos un anillo tiene carácter aromático (i.e., cumple la regla de Huckel (4n+2)). El grupo heteroarilo tricíclico fusionado contiene 1-6 heteroátomos seleccionados del grupo consistente de O, S, N y N-R₁. El heteroarilo tricíclico fusionado debe estar enlazado a un carbono, preferiblemente en uno de el al menos un anillo aromático, al resto de la molécula de fórmula I.

El grupo heteroarilo tricíclico fusionado puede contener 1-3 anillos aromáticos y 0-2 anillos no aromáticos. Cada anillo(s) aromático en el grupo heteroarilo tricíclico fusionado puede contener de 5 a 7 átomos de anillo (incluyendo los átomos del puente de molécula), seleccionados de CR₂, O, S, N y N-R₁. Cada uno de los anillos aromáticos del grupo heteroarilo tricíclico fusionado puede contener de 0 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S, N o N-R₁. Los anillos no-aromáticos, del grupo heteroarilo tricíclico fusionado puede contener de 5-8 átomos de anillo (incluyendo átomos del puente de la molécula) y contiene 0-4 heteroátomos seleccionados de N, N-R₁, O o S(O)_n, en donde n es 0-2. En cada anillo no-aromático del grupo heteroarilo tricíclico fusionado, uno o dos de los átomos de carbono del puente de la molécula puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos R₄, y cada R₄ puede ser independientemente el mismo o diferente. Ejemplos de heteroarilo tricíclico fusionado son sistemas de anillo opcionalmente sustituidos tales como imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol opcionalmente sustituido, e.g., por ejemplo alquiloC1-C6, alcoxiC1-C6 o halo (como cloro o flúor); imidazo[1,2-a]quinolina; 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol; imidazo[1,2-a]quinoxalina; 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina dibenzo[b,f][1,4]-oxazepin-11(10H)-ona opcionalmente sustituida por, e.g., arilalquilo como bencilo; 7,8-dihidro-6H-3,4,8b-triaza-as-indaceno opcionalmente sustituido por alcoxiC1-C6; 4H, 10H-pirazol[5,1-c][1,4]benzoxazepina opcionalmente sustituido por e.g., alcoxiC1-C6; 5H-imidazo[2,1-a]isoindol; 5,8-dihidro-6H-imidazo[2,1-b]pirano[4,3-d][1,3]tiazol; imidazo[2,1-b]benzotiazol; [1,3]tiazol[3,2-a]bencimidazol; 7,8-dihidro-6H-ciclopenta[3,4]pirazol[5,1-b][1,3]tiazol; 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol; 9H-imidazo[1,2-a]bencimidazol opcionalmente sustituido por e.g., alquiloC1-C6; 4H-tienol[2',3';4,5]tiopirano[2,3-b]piridin; 7,8-dihidro-6H-ciclopenta[e][1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidina opcionalmente sustituida por e.g., alquiloC1-C6; 6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-e][1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidina opcionalmente sustituida por e.g., alcoxiC2-C7carbonilo; 8',9'-dihidro-6'H-espiro[1,3-dioxalan-2,7'-[1,2,4]triazol[1,5-a]-quinazolin; 6,7,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazol[1,5-a]quinazolina opcionalmente sustituida por e.g., alquiloC1-C6; 7,8-dihidro-6H-ciclopenta[e]imidazo[1,2-a]pirimidina opcionalmente sustituida por e.g., alquiloC1-C6; 7,8-dihidro-6H-ciclopenta[e]imidazo[1,2-a]pirimidina opcionalmente sustituida por e.g., alcoxiC1-C6; 7,8-dihidro-6H-ciclopenta[e]imidazo[1,2-a]pirimidinilo opcionalmente sustituido por e.g., arilalquiloalquiloalquilo; 3-

dihidro[1,3]tiazol[3,2-*a*]-bencimidazol; 2,3-dihidro[1,3]tiazol[3,2-*a*]-bencimidazol; 4-dihidro-2*H*-[1,3]tiazin[3,2-*a*]-bencimidazol; [1,3]tiazol[3,2-*a*]-bencimidazol; 7,8-dihidro-5*H*-pirano[4,3-*d*]pirazol[5,1-*b*][1,3]-oxazol; 5,6,7,8-tetrahidropirazol[5,1-*b*][1,3]benzoxazol; y 5,6,7,8-tetrahidropirazol[5',1':2,3][1,3]oxazol[5,4-*c*]piridina opcionalmente sustituida por e.g., alcoxiC2-C7carbonilo.

R₁ es H, -alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, -arilo opcionalmente sustituido, -heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclos saturados mono o bicíclicos, -cicloalquiloC3-C7 opcionalmente sustituido, -alqueniloC3-C6 opcionalmente sustituido, -alquiniloC3-C6 opcionalmente sustituido con la condición que ambos enlaces dobles y los enlaces triples no estén presentes en el carbono que está directamente enlazado a N; -perfluoroalquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, arilo o alquilo opcionalmente sustituido -S(O)_p, en donde p es 2, -C=O heteroarilo opcionalmente sustituido, -C=O arilo opcionalmente sustituido, -C=O alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, -C=O cicloalquilo(C3-C6) opcionalmente sustituido, -C=O heterociclos saturados mono o bicíclicos opcionalmente sustituidos, alquiloC1-C6 arilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo arilo-C1-C6 opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 heteroarilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 heterociclos saturados mono o bicíclicos, arilalquenilo de 8 a 16 átomos de carbono opcionalmente sustituido, -CONR₆R₇, -SO₂NR₆R₇, arilalquioxialquilo opcionalmente sustituido, -alquilo-O-alquilo-arilo opcionalmente sustituido, -alquilo-O-alquilo-heteroarilo opcionalmente sustituido, ariloxialquilo opcionalmente sustituido, heteroariloxialquilo opcionalmente sustituido, ariloxiarilo opcionalmente sustituido, ariloxiheteroarilo opcionalmente sustituido, ariloxiarilo alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, ariloxiheteroarilo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, alquil airloxi alquilaminas opcionalmente sustituidas, alcoxi carbonilo opcionalmente sustituido, ariloxi carbonilo opcionalmente sustituido, heteroariloxi carbonilo opcionalmente sustituido. Grupos R₁ preferidos son H, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, -C=O alquilo(C1-C6), alqueniloC3-C6, alquinilo(C3-C6), cicloalquilo opcionalmente sustituido, SO₂alquilo, SO₂arilo, heterociclos opcionalmente sustituidos, -CONR₆R₇ y heteroarilo opcionalmente sustituido.

R_2 es hidrógeno, alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, alqueno C2-C6 opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 2 enlaces dobles, alquino C2-C6 opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 2 enlaces triples, halógeno, ciano, $N-R_6R_7$, alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, hidroxilo; arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $COOR_6$, alquil arilo alquilaminas opcionalmente sustituidas, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alqueno C3-C6 opcionalmente sustituido, alquino C3-C6 opcionalmente sustituido, alquilamino-C1-C6 alcoxiC1-C6, alqueno dioxo, arilo-alquiloC1-C6 amina opcionalmente sustituida, perfluoroalquiloC1-C6, $S(O)_q$ -alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, $S(O)_q$ -arilo opcionalmente sustituido, en donde 1 es 0, 1 o 2, $CONR_6R_7$, guanidino o guanidino cíclico, alquilC1-C6arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, alquilC1-C6heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilo-alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 heterociclos saturados mono o bicíclicos, arilalqueno de 8 a 16 átomos de carbono opcionalmente sustituido, $-SO_2NR_6R_7$, arilalquiloalquilo opcionalmente sustituido, ariloalquilo opcionalmente sustituido, heteroariloalquilo opcionalmente sustituido, ariloarilo opcionalmente sustituido, ariloalquiloarilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 ariloarilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 alquilariloxiheteroarilo opcionalmente sustituido, ariloalquilo opcionalmente sustituido, heteroariloalquilo opcionalmente sustituido, alquilariloxialquilaminas opcionalmente sustituidas, cicloalquilo C3-C7 opcionalmente sustituido, heterociclo C3-C7 saturado o parcialmente saturado opcionalmente sustituido. Grupos R_2 preferidos son H, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halógeno, CN, hidroxilo, heterociclo opcionalmente sustituido, $-CONR_6R_7$, $COOR_6$, arilo opcionalmente sustituido, $S(O)_q$ -alquilo y $S(O)_q$ -arilo.

R_3 es hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido. Grupos R_3 preferidos son H o alquilo C1-C6.

R_4 es H, alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, un R_4 es OH, alcoxiC1-C6, $-S$ -alquiloC1-C6, $COOR_6$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$; o R_4R_4 pueden ser juntos $=O$ o R_4R_4 pueden, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, formar

un sistema espiro de cinco a ocho miembros con o sin la presencia de heteroátomos seleccionados de N, O, $S=(O)_n$ (en donde $n=0$ a 2), $N-R_1$; grupos R_4 preferidos son H, alquilo C1-C6, NR_6R_7 o R_4R_4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos que forma un sistema espiro de cinco a ocho miembros.

R_6 y R_7 son independientemente H, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 heteroarilo opcionalmente sustituido, R_6 y R_7 pueden, junto con el nitrógeno al cual están unidos, formar un sistema de anillo saturado de 3-7 miembros, que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos tales como $N-R_1$, O, $S=(O)_n$, $n=0-2$. Grupos R_6 y R_7 preferidos son H, alquilo C1-C6, arilalquilo, heteroarilalquilo, o R_6 y R_7 , junto con el nitrógeno al que están unidos que forma un sistema de anillo saturado de 3-7 miembros.

Definiciones Químicas

El término alquilo significa mitades de alquilo de cadena lineal y ramificada de 1-12 átomos de carbono, preferiblemente de 1-6 átomos de carbono.

El término alquenilo significa mitades de alquenilo lineales o ramificadas de 2-8 átomos de carbono que contienen al menos un enlace doble, sin enlace triple, preferiblemente la mitad alquenilo tiene 1 o dos enlaces dobles. Dichas mitades alquenilo pueden existir en las conformaciones E y Z; los compuestos de esta invención incluyen ambas conformaciones. En el caso de alquenilo, heteroátomos tales como O, S o $N-R_1$ no deben estar presentes en el carbono que está enlazado a un enlace doble;

El término alquinilo incluye mitades de alquinilo lineales o ramificadas que contienen 2-6 átomos de carbono, que contienen al menos un enlace triple, preferiblemente la mitad alquinilo tiene 1 o dos enlaces triples. En el caso de alquinilo, heteroátomos tales como O, S o $N-R_1$ no deben estar presentes en el carbono que está enlazado a un enlace doble o triple;

El término cicloalquilo se refiere a un grupo hidrocarburo alicíclico que tiene 3-7 átomos de carbono. El término perfluoroalquilo se usa aquí para referirse a grupos de hidrocarburo alifáticos saturados de cadena lineal o ramificada, que tiene al menos un átomo de carbono y dos o más átomos de flúor. Ejemplos incluyen CF_3 , CH_2F_3 , CF_2CF_3 y $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$.

El término halógeno se define como Cl, Br, F y I.

Si el alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo está "opcionalmente sustituido", uno o dos de los siguientes son sustituyentes posibles: nitro, -arilo, -heteroarilo, alcóxicarbonilo-, -alcoxi, -alcoxi-alquilo, alquilo-O-, alquiloC2-C4-O-, -ciano, -halógeno, -hidroxi, $-\text{N-R}_6\text{R}_7$, $-\text{COOH}$, $-\text{COO-alquilo}$, -trifluorometilo, -trifluorometoxi, arilalquilo, alquilarilo, $\text{R}_6\text{R}_7\text{N-alquilo-}$, HO-alquiloC1-C6-, alcóxialquilo-, alquilo-S-, $-\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{SO}_2\text{NHR}_6$, $-\text{CO}_2\text{H}$, CONR_6R_7 , arilo-O-, heteroarilo-O-, $-\text{S(O)}_s\text{-arilo}$ (en donde $s = 0-2$), -alquil-O-, alquilo- NR_6R_7 , -alquil-aril-O-alquil NR_6R_7 , alquiloC1-C6, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alcoxi-alquilo-O-, $\text{R}_6\text{R}_7\text{N-alquilo-}$ y $-\text{S(O)}_s\text{-heteroarilo}$ (en donde $s = 0-2$). Sustituyentes preferidos para alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo incluyen: halógeno, nitro, arilo, heteroarilo, alcóxicarbonilo-, alcoxi, -alcoxi-alquilo, -ciano, hidroxi y $-\text{N-R}_6\text{R}_7$.

Arilo se define como una mitad de hidrocarburo aromática seleccionada del grupo consistente de: grupos fenilo, α -naftilo, β -naftilo, bifenilo, antrilo, tetrahidronaftilo, fluoroenilo, indanilo, bifenilenilo, acenaftenilo. Grupos arilo preferidos son fenilo y bifenilo.

Heteroarilo se define como un sistema de anillo heterocíclico aromático (monocíclico o bicíclico) en donde las mitades heteroarilo son seleccionadas de: (1) furano, tiofeno, indol, azaindol, oxazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, N-metilimidazol, piridina, pirimidina, pirazina, pirrol, N-metilpirrol, pirazol, N-metilpirazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1-metil-1,2,4-triazol, 1H-tetrazol, 1-metiltetrazol, benzoxazol, benzotiazol, benzofurano, bencisoxazol, bencimidazol, N-metilbencimidazol, azabencimidazol, indazol, quinazolina, quinolina e isoquinolina; (2) un heterociclo aromático bicíclico en donde un anillo fenilo, piridina, pirimidina o piridizina está: (a) fusionado a un anillo heterociclo (insaturado) aromático de 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno; (b) fusionado a un anillo heterociclo (insaturado) aromático de

5 o 6- miembros que tiene dos átomos de nitrógeno; (c) fusionado a un anillo heterociclo (insaturado) aromático de 5 miembros que tiene un átomo de nitrógeno junto con un átomo ya sea de oxígeno o de azufre; o (d) fusionado a un anillo heterociclo (insaturado) aromático de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado de O, N o S. Grupos heteroarilo preferidos son furano, oxazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, N-metilimidazol, piridina, pirimidina, pirazina, pirrol, N-metilpirrol, pirazol, N-metilpirazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1-metil-1,2,4-triazol, 1H-tetrazol, 1-metiltetrazol, quinolina, isoquinolina y naftiridina.

Si el arilo o heteroarilo está "opcionalmente sustituido", uno o dos de los siguientes son sustituyentes posibles: nitro, -arilo, -heteroarilo, alcóxicarbonilo-, -alcoxi, -alcoxi-alquilo, alquilo-O-alquiloC2-C4-O-, -ciano, -halógeno, -hidroxi, -N-R₆R₇, -trifluorometilo, -trifluorometoxi, arilalquilo, alquilarilo, R₆R₇N-alquilo-, HO-alquiloC1-C6-, alcóxialquilo-, alquilo-S-, -SO₂NR₆R₇, -SO₂NHR₆, -CO₂H, CONR₆R₇, arilo-O-, heteroarilo-O-, -S(O)_s-arilo (en donde s = 0-2), -alquil-O-alquilo-NR₆R₇, -alquil-aril-O-alquilNR₆R₇, alquiloC1-C6, alqueno, alquino, cicloalquilo, alcoxi-alquilo-O-, R₆R₇N-alquilo- y -S(O)_s-heteroarilo (en donde s= 0-2). Sustituyentes preferidos para arilo y heteroarilo incluyen: alquilo, halógeno, -N-R₆R₇, trifluorometilo, -trifluorometoxi, arilalquilo y alquilarilo.

Arilalquilo se define como arilo-alquiloC1-C6—; mitades arilalquilo incluyen bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-fenilpropilo y similares. El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes sobre la mitad alquilo o arilo definida anteriormente.

Alquilarilo se define como alquiloC1-C6-arilo. El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes sobre la mitad arilo o alquilo definida anteriormente.

Heteroarilo-alquiloC1-C6 se define como una mitad de alquilo sustituida con heteroarilo, en donde la cadena de alquilo es de 1-6 átomos de carbono (lineal ramificada). Las mitades heteroarilo alquilo incluyen heteroaril-(CH₂)₁₋₆ y similares. El término "opcionalmente sustituido" se refiere a se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes sobre la mitad alquilo o heteroarilo definida anteriormente.

AlquiloC1-C6-heteroarilo se define como una cadena de alquilo de 1-6 átomos de carbono (lineal o ramificada) unida a una mitad heteroarilo, que está enlazada al resto de la molécula. Por ejemplo alquiloC1-C6-heteroarilo-. El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes sobre la mitad alquilo o heteroarilo definida anteriormente.

Grupos heterociclos saturados o parcialmente saturados se definen como anillos heterocíclicos seleccionados de las mitades: aziridinilo, azetidínilo, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepínilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidrobencimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisooxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidínilo, dihidro-1,4-dioxanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahydroquinolinilo y tetrahydroisoquinolinilo. Heterociclos saturados o parcialmente saturados preferidos incluyen: aziridinilo, azetidínilo, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepínilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, dihidroimidazolilo y dihidroisooxazolilo.

Alquilo C1-C6 heterociclos mono o bicíclicos saturados o parcialmente saturados se definen como un grupo alquilo (lineal o ramificado) de C1-C6 unido a un heterociclo (definido anteriormente) a través de un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, y el otro extremo de la cadena alquilo unida al resto de la molécula. Los términos "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes sobre el alquilo o la porción heterocíclica de la molécula, como se definió anteriormente.

Arilalquiloalquilo se define como aril-alquiloC1-C6-O-alquiloC1-C6-. El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes sobre las porciones alquilo y/o arilo, como se definió anteriormente.

Alquiloalquilo se define como alquiloC1-C6-O-alquiloC1-C6-; El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes en la mitad alquilo, como se definió anteriormente.

Ariloxialquilo se define como aril-O-alquiloC1-C6-; El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes en la mitad alquilo o arilo, como se definió anteriormente.

Heteriarilalquiloalquilo se define como heteroaril-alquiloC1-C6-O-alquiloC1-C6-; El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes sobre la mitad alquilo o heteroarilo, como se definió anteriormente.

Ariloxiarilo se define como aril-O-arilo-. El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes sobre la mitad arilo, como se definió anteriormente.

Ariloxiheteroarilo se define como aril-O-heteroarilo- o -aril-O-heteroarilo; En esta definición la mitad arilo o la mitad heteroarilo puede estar unida a la porción restante de la molécula. El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes sobre la mitad arilo o sobre la mitad heteroarilo, como se definió anteriormente.

Alquil ariloxiarilo se define como arilo-O-arilo-alquiloC1-C6-; El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes en la mitad arilo, como se definió anteriormente.

Alquilariloxiheteroarilo se define como heteroaril-O-aril-alquiloC1-C6-; El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes sobre la mitad arilo o sobre la mitad heteroarilo, como se definió anteriormente.

Alquilariloxialquilamina se define como R₆R₇N-alquiloC1-C6-O-aril-alquiloC1-C6-; El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o

sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes sobre la mitad alquilo o arilo, como se definió anteriormente, y R_6 y R_7 son como se definió anteriormente.

Alcoxicarbonilo se define como alquiloC1-C6-O-C=O—; El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes sobre la porción alquilo de la mitad alcoxi, como se definió anteriormente.

Ariloxicarbonilo se define como aril-O-C=O—; El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes en la mitad arilo como se definió anteriormente.

Heteroariloxi carbonilo se define como heteroaril-O-C=O—; El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes en la mitad heteroarilo, como se definió anteriormente.

Alcoxi se define como alquiloC1-C6-O—; los términos "opcionalmente sustituido" se refieren a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes en la mitad alquilo, como se definió anteriormente.

Ariloxi se define como arilo-O—; El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes en la mitad arilo, como se definió anteriormente.

Heteroariloxi se define como heteroaril-O—; El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes en la mitad heteroarilo, como se definió anteriormente.

Alqueniloxi se define como alquenoC3-C6-O—; Ejemplo alil-O—, but-2-en-O o mitades similares; El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes en la mitad alqueno, como se definió anteriormente, con la condición que ninguno de los átomos O, S, o N- R_1 estén presentes sobre el átomo de carbono que está unido a un enlace doble;

Alquiniiloxi se define como alquinoC3-C6-O—; Ejemplo CH enlace triple C-CH₂-O-, o mitades similares; El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes en la mitad alquino, como se definió anteriormente, con la condición que ninguno de los átomos O, S, o N-R₁ estén presentes sobre el átomo de carbono que está unido a un enlace doble o enlace triple;

Alquilaminoalcoxi se define como R₆R₇N-alquiloC1-C6-O-alquiloC1-C6—; cuando el grupo alquilo terminal unido al oxígeno está conectado al resto de la molécula. Los términos R₆ y R₇ son como se definieron anteriormente; el término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes en la mitad alquilo, como se definió anteriormente.

Alquilendioxi se define como —O-CH₂-O- o —O-(CH₂)—O—;

Ariloxialquilamina se define como R₆R₇N-alquiloC1-C6-O-arilo—, cuando el arilo está unido al resto de la molécula. El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes en la mitad alquilo o arilo, como se definió anteriormente.

Arilalquenilo se define como aril-alquenoC2-C8—, con la condición que ningún átomo como O, S, o N-R₁ esté presente sobre el átomo de carbono que está unido a un enlace doble. El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes en la mitad alqueno o arilo, como se definió anteriormente.

Heteroariloxialquilo se define como heteroarilo-O-alquiloC1-C6. El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes en la mitad heteroarilo, como se definió anteriormente.

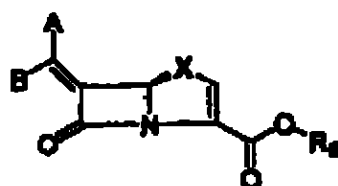
Heteroariloxiarilo se define como heteroaril-O-arilo—; cuando la mitad arilo está unida al resto de la molécula. El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes en la mitad heteroarilo o la mitad arilo, como se definió anteriormente.

Acoxi, alcoxialquilo, alcoxialquiloxi y alquiltioalquiloxi son mitades en donde la cadena alquilo es de 1-6 átomos de carbono (lineal o ramificada). Ariloxi, heteroariloxi, ariltio y heteroariltio son mitades en donde los grupos arilo y heteroarilo son como se definió aquí anteriormente. Arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, arilalquiltio y heteroarilalquiltio son mitades en donde los grupos arilo y heteroarilo son como se definió aquí anteriormente, y en donde la cadena alquilo es de 1-6 átomos de carbono (lineal o ramificada).

Ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, ariloxialquiloxi y heteroariloxialquiloxi son sustituyentes en donde el radical alquilo es de 1-6 átomos de carbono. Los términos monoalquilamino y dialquilamino se refieren a mitades con uno o dos grupos alquilo, en donde la cadena alquilo es de 1-6 átomos de carbono, y los grupos pueden ser iguales o diferentes. Los términos monoalquilaminoalquil y dialquilaminoalquil se refieren a mitades monoalquilamino y dialquilamino con uno o dos grupos alquilo (iguales o diferentes) enlazados al átomo de nitrógeno que está unido a un grupo alquilo de 1-3 átomos de carbono.

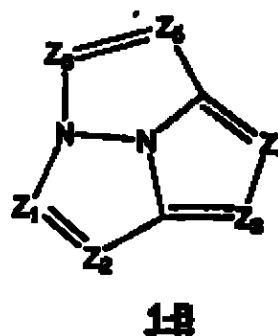
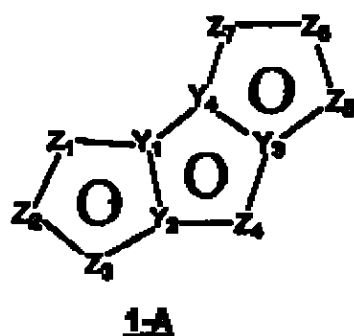
Salas farmacéuticamente aceptables son aquellas sales que se pueden administrar o proveer a un animal de sangre caliente, preferiblemente sales de sodio, potasio o calcio de metal alcalinotérreo.

Preferiblemente, el compuesto de formula I tiene la siguiente estequiometría:



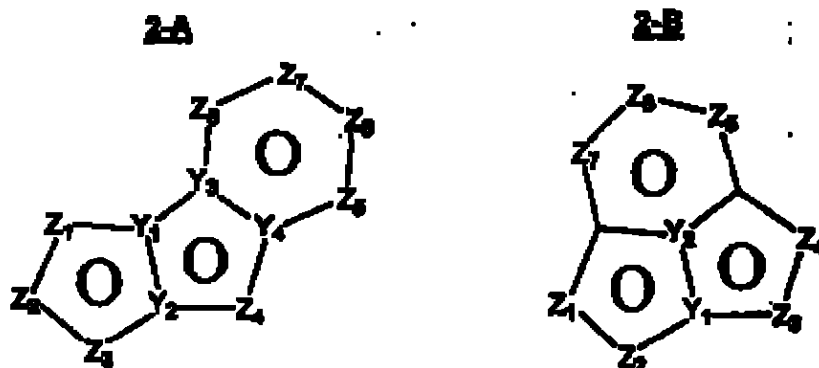
Ejemplos de grupo heteroarilo tricíclico A y B:

Tamaño del anillo y distribuciones: (5-5-5)



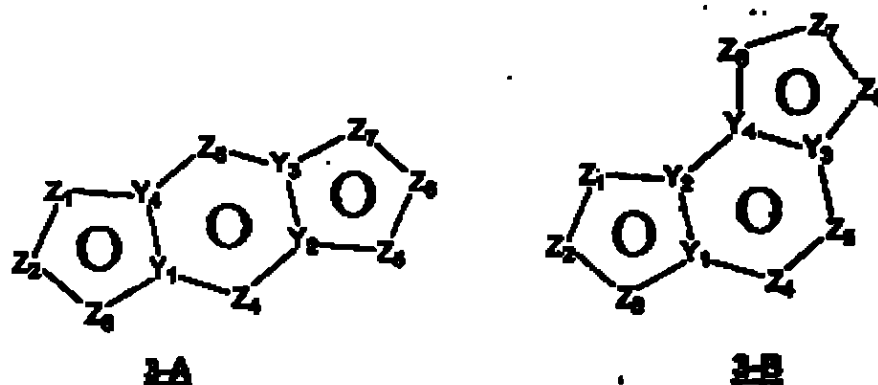
En ambas formulas **1-A** y **1-B**, Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , y Z_7 , son seleccionados independientemente de CR_2 , N, O, S o $N-R_1$, y como se mencionó anteriormente, alguno de Z_1 - Z_7 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida. Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 pueden ser independientemente C o N.

Tamaño del anillo y distribución: (5-5-6)



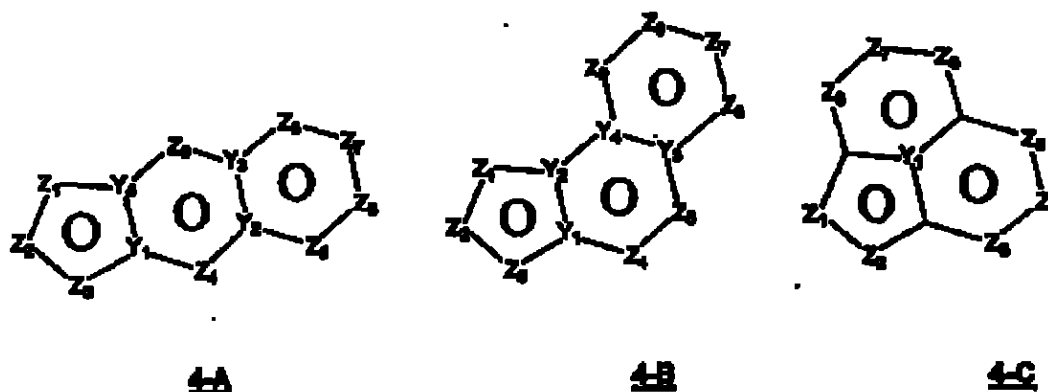
En ambas formulas **2-A** y **2-B**, Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 y Z_8 son seleccionados independientemente de CR_2 , N, O, S o $N-R_1$, y como se mencionó anteriormente, alguno de Z_1 - Z_8 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida. Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 pueden ser independientemente C o N.

Tamaño del anillo y distribución: (5-6-5)



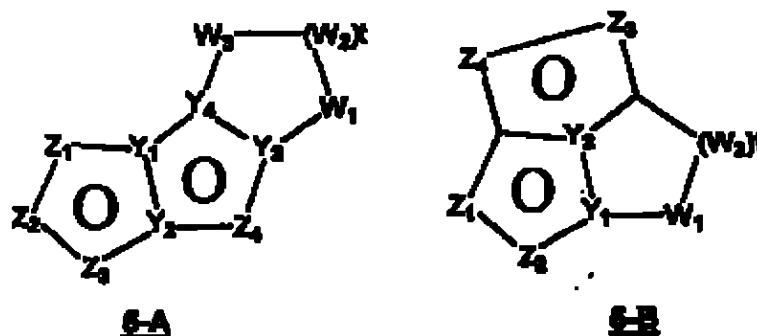
En ambas formulas **3-A** y **3-B**, Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 y Z_8 son seleccionados independientemente de CR_2 , N, O, S o $N-R_1$, y como se mencionó anteriormente, alguno de Z_1 - Z_8 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida. Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 pueden ser independientemente C o N.

Tamaño del anillo y distribución: (5-6-6)



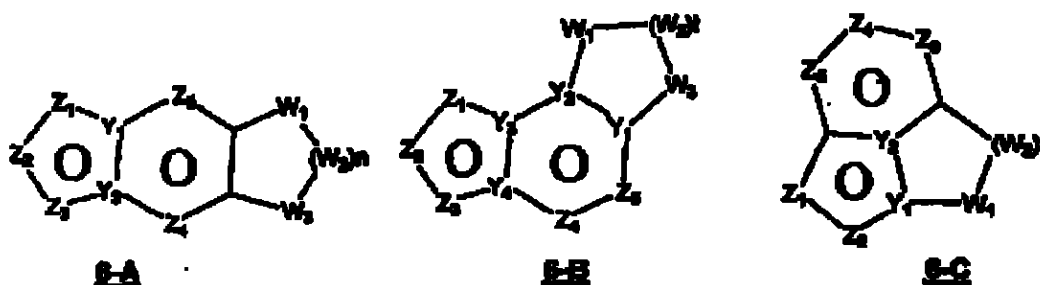
En las formulas **4-A** y **4-B** y **4-C**, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, Z₆, Z₇ y Z₈ son seleccionados independientemente de CR₂, N, O, S o N-R₁, y como se mencionó anteriormente, alguno de Z₁-Z₈ es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida. Y₁, Y₂, Y₃ y Y₄ pueden ser independientemente C o N.

Tamaño del anillo y distribución: [5-5-(no aromático)]



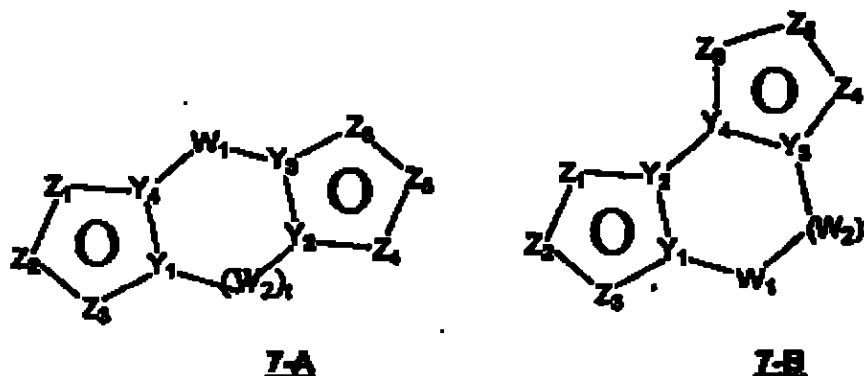
En ambas formulas **5-A** y **5-B**, Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son seleccionados independientemente de CR₂, N, O, S o N-R₁, y como se mencionó anteriormente, alguno de Z₁-Z₄ es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida. Y₁, Y₂, Y₃ y Y₄ son independientemente C o N. W₁, W₂ y W₃ son independientemente seleccionados de CR₄R₄, S(O)_r (r=0-2), O, N-R₁, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; y t = 1 a 3.

Tamaño del anillo y distribución: [5-6-(no aromático)]



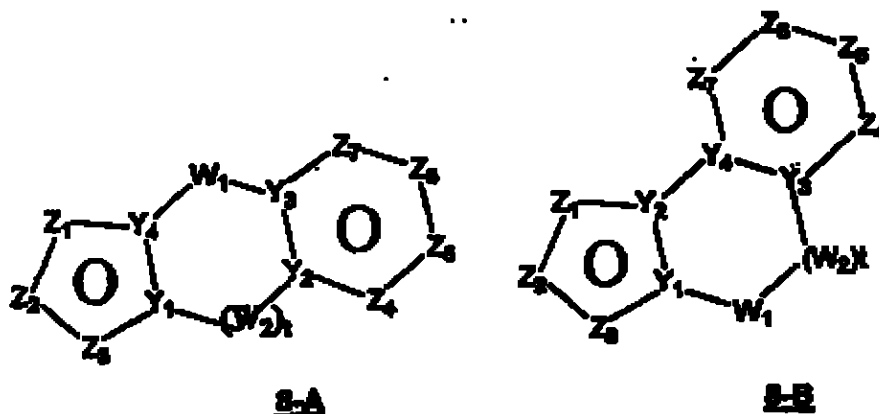
En las formulas **6-A**, **6-B** y **6-C**, Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 y Z_5 son seleccionados independientemente de CR_2 , N, O, S o $N-R_1$, y como se mencionó anteriormente, alguno de Z_1-Z_5 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida. Y_1 y Y_2 son independientemente C o N. W_1 , W_2 y W_3 son independientemente CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r=0-2$), O, $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; y $t = 1$ a 3.

Tamaño del anillo y distribución: [5-(no aromático)-5]



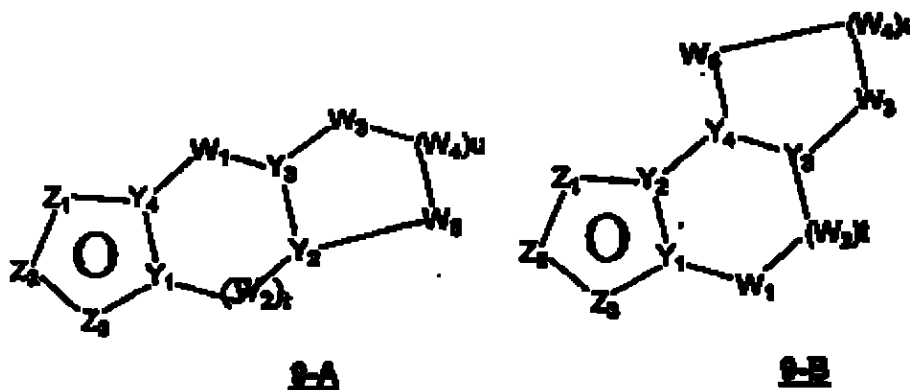
En las formulas **7-A** y **7-B**, Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 y Z_6 son seleccionados independientemente de CR_2 , N, O, S o $N-R_1$; alguno de Z_1-Z_6 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida. Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 son independientemente C o N. W_1 y W_2 son independientemente seleccionados de CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r=0-2$), O, $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; y $t = 1$ a 3.

Tamaño del anillo y distribución: [5-(no aromático)-6]



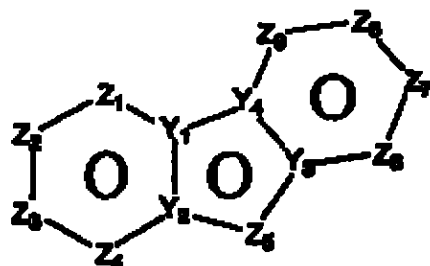
En las formulas **8-A** y **8-B**, Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 y Z_7 son seleccionados independientemente de CR_2 , N, O, S o $N-R_1$ y como se mencionó anteriormente, alguno de Z_1-Z_7 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida. Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 son independientemente C o N. W_1 , y W_2 son independientemente CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r=0-2$), O, $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; y $t = 0-3$.

Tamaño del anillo y distribución: [5-(no aromático)-(no aromático)]

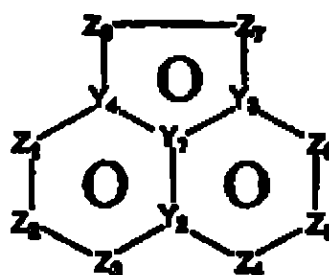


En las formulas **9-A** y **9-B**, Z_1 , Z_2 y Z_3 son seleccionados independientemente de CR_2 , N, O, S o $N-R_1$; alguno de Z_1-Z_3 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida. Y_1 y Y_4 son independientemente C o N; Y_2 y Y_3 son independientemente CH o N; W_1 , W_2 , W_3 , W_4 y W_5 son independientemente CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r=0-2$), O, o $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t=0$ a 2 y $u=1$ a 3.

Tamaño del anillo y distribución: (6-5-6)



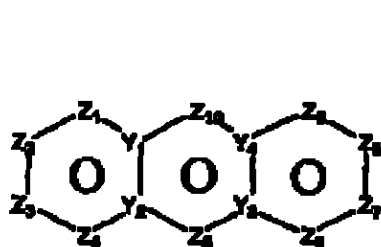
10-A



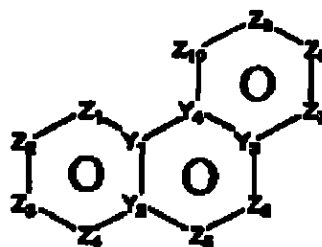
10-B

En las formulas **10-A** y **10-B**, Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 , Z_8 y Z_9 son seleccionados independientemente de CR_2 , N, O, S o $N-R_1$, y como se mencionó anteriormente, alguno de Z_1-Z_9 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida. Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 son independientemente C o N.

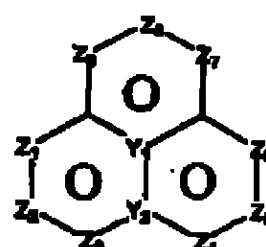
Tamaño del anillo y distribución: (6-6-6)



11-A



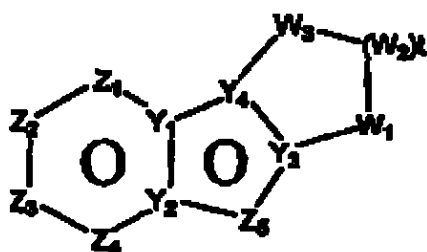
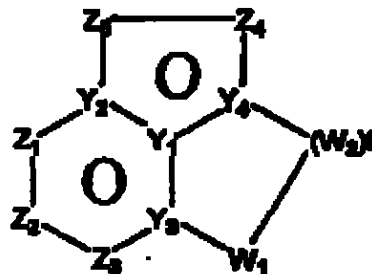
11-B



11-C

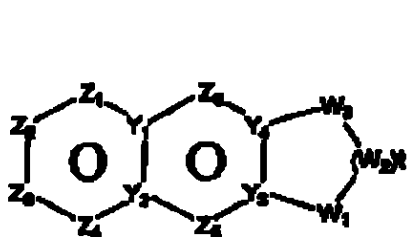
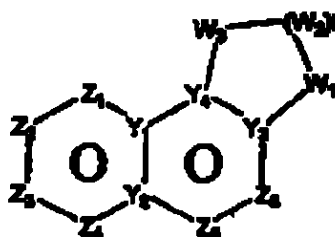
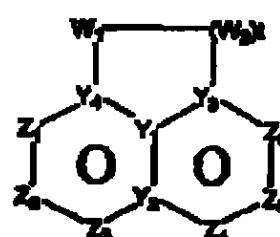
En las formulas **11-A**, **11-B** y **11-C**, Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 , Z_8 , Z_9 y Z_{10} son independientemente CR_2 , N, O, S o $N-R_1$, alguno de Z_1-Z_{10} es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida. Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 son independientemente C o N.

Tamaño del anillo y distribución: [6-5-(no aromático)]

**12-A****12-B**

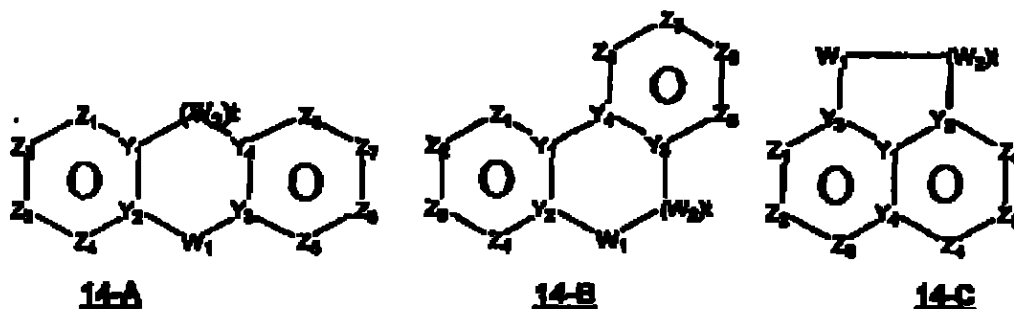
En las formulas **12-A** y **12-B**, Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 y Z_5 son independientemente CR_2 , N, O, S o $N-R_1$, con la condición que alguno de Z_1-Z_5 sea un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida. Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 son independientemente C o N; W_1 , W_2 , W_3 , son independientemente CR_4R_4 , O, $N-R_1$ o $S(=O)_r$ ($r=0-2$), con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; y $t=1-4$.

Tamaño del anillo y distribución: [6-6-(no aromático)]

**13-A****13-B****13-C**

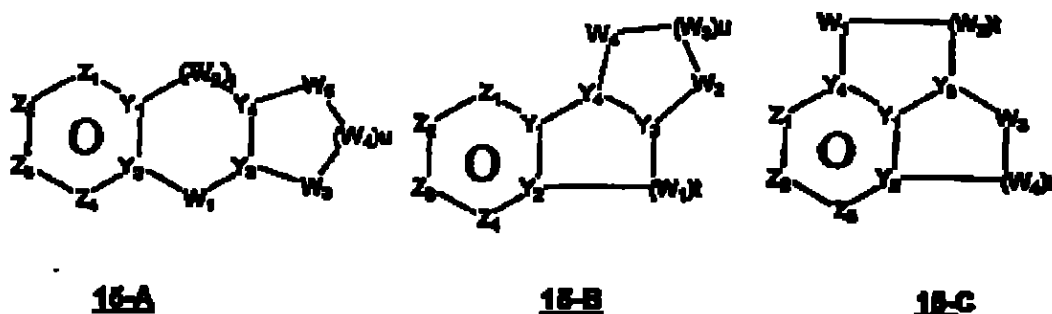
En las formulas **13-A**, **13-B** y **13-C**, Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 y Z_6 son independientemente CR_2 , N, O, S o $N-R_1$, alguno de Z_1-Z_6 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida. Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 son independientemente C o N; W_1 , W_2 y W_3 , son independientemente CR_4R_4 , $S(=O)_r$ ($r=0-2$), O, o $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; y $t=1$ a 3.

Tamaño del anillo y distribución: [6-(no aromático)-6]



En las formulas **14-A**, **14-B** y **14-C**, Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 y Z_8 son independientemente CR_2 , N, O, S o $N-R_1$, alguno de Z_1-Z_8 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida. Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 son independientemente C o N; W_1 y W_2 , son independientemente CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r=0-2$), O, o $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; y $t=1$ a 2.

Tamaño del anillo y distribución: [6-(no aromático)-(no aromático)]



En las formulas **15-A**, **15-B** y **15-C**, Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 son independientemente CR_2 , N, O, S o $N-R_1$, alguno de Z_1-Z_4 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida. Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 son independientemente C o N; W_1 , W_2 , W_3 , W_4 y W_5 son independientemente CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r=0-2$), O, o $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; y $t=1$ a 3 y $u=1$ a 3.

Las realizaciones preferidas de la formula **1-A** son:

1. Z_1 es O, S o $N-R_1$; Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 y Z_7 , son independientemente CR_2 o N; Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 son C; cualquiera de Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

2. Z_1 es O, S o N-R₁; Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 y Z_7 , son independientemente CR₂; Y_1, Y_2, Y_3 y Y_4 son C; alguno de $Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.
3. Z_2 es O, S o N-R₁; Z_1, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 y Z_7 , son independientemente CR₂ o N; Y_1, Y_2, Y_3 y Y_4 son C; alguno de $Z_1, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.
4. Z_2 es O, S o N-R₁; Z_1, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 y Z_7 , son independientemente CR₂; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; alguno de $Z_1, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.
5. Z_3 es O, S o N-R₁; Z_1, Z_2, Z_4, Z_5, Z_6 y Z_7 , son independientemente CR₂ o N; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; alguno de $Z_1, Z_2, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.
6. Z_3 es O, S o N-R₁; Z_1, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 y Z_7 , son independientemente CR₂; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; alguno de Z_1, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 o Z_7 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.
7. Z_7 es O, S o N-R₁; Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 y Z_6 , son independientemente CR₂ o N; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; alguno de Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 y Z_6 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.
8. Z_7 es O, S o N-R₁; Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 y Z_6 , son independientemente CR₂; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; cualquiera de Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 y Z_6 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.
9. Z_1, Z_4 y Z_6 son independientemente O, S o N-R₁; Z_2, Z_3, Z_5 y Z_7 , son independientemente CR₂ o N; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; cualquiera de Z_2, Z_3, Z_5 o Z_7 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.
10. Z_1, Z_4 y Z_6 son independientemente O, S o N-R₁; Z_2, Z_3, Z_5 y Z_7 , son independientemente CR₂; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; cualquiera de Z_2, Z_3, Z_5 o Z_7 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

11. Z_3, Z_4 y Z_6 son independientemente O, S o N- R_1 ; Z_1, Z_2, Z_5 y Z_7 , son independientemente CR_2 o N; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; cualquiera de Z_1, Z_2, Z_5 o Z_7 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

12. Z_3, Z_4 y Z_6 son independientemente O, S o N- R_1 ; Z_1, Z_2, Z_5 y Z_7 , son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; cualquiera de Z_1, Z_2, Z_5 o Z_7 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

13. Z_1 es O, S o N- R_1 ; Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 y Z_7 , son independientemente CR_2 o N; Y_2 es N; Y_1, Y_3, Y_4 son C; cualquiera de Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 o Z_7 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

14. Z_1 es O, S o N- R_1 ; Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 y Z_7 , son independientemente CR_2 ; Y_2 es N; Y_1, Y_3, Y_4 son C; cualquiera de Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 o Z_7 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

15. Z_2 y Z_4 son independientemente O, S o N- R_1 ; Z_1, Z_3, Z_5, Z_6, Z_7 , son independientemente CR_2 , N; Y_1 es N; Y_2, Y_3, Y_4 son C; cualquiera de Z_1, Z_3, Z_5, Z_6 o Z_7 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

16. Z_2 y Z_4 son independientemente O, S o N- R_1 ; Z_1, Z_3, Z_5, Z_6, Z_7 , son independientemente CR_2 ; Y_1 es N; Y_2, Y_3, Y_4 son C; cualquiera de Z_1, Z_3, Z_5, Z_6 o Z_7 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

17. Z_3 y Z_5 son independientemente O, S o N- R_1 ; Z_1, Z_2, Z_4, Z_6, Z_7 , son independientemente CR_2 o N; Y_1 es N; Y_2, Y_3, Y_4 son C; cualquiera de Z_1, Z_3, Z_5, Z_6 o Z_7 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

18. Z_3 y Z_5 son independientemente O, S o N- R_1 ; Z_1, Z_2, Z_4, Z_6, Z_7 , son independientemente CR_2 ; Y_1 es N; Y_2, Y_3, Y_4 son C; cualquiera de Z_1, Z_3, Z_5, Z_6 o Z_7 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

19. Z_1 y Z_5 son independientemente O, S o N- R_1 ; Z_2, Z_3, Z_4, Z_6, Z_7 , son independientemente N o CR_2 ; Y_1 es N; Y_2, Y_3, Y_4 son C; cualquiera de Z_2, Z_3, Z_4, Z_6, Z_7 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

20. Z_1 y Z_5 son independientemente O, S o N-R₁; Z_2, Z_3, Z_4, Z_6, Z_7 , son independientemente CR₂; Y_1 es N; Y_2, Y_3, Y_4 son C; cualquiera de Z_2, Z_3, Z_4, Z_6 o Z_7 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

21. Z_3 y Z_7 son independientemente O, S o N-R₁; Z_1, Z_2, Z_4, Z_5, Z_6 , son independientemente N o CR₂; Y_1 es N; Y_2, Y_3, Y_4 son C; cualquiera de Z_1, Z_2, Z_4, Z_5 o Z_6 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

22. Z_3 y Z_7 son independientemente O, S o N-R₁; Z_1, Z_2, Z_4, Z_5, Z_6 , son independientemente CR₂; Y_1 es N; Y_2, Y_3, Y_4 son C; cualquiera de Z_1, Z_2, Z_4, Z_5 o Z_6 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

23. Z_3 y Z_7 son independientemente O, S o N-R₁; Z_1, Z_2, Z_4, Z_5, Z_6 , son independientemente N o CR₂; Y_2 es N; Y_1, Y_3, Y_4 son C; cualquiera de Z_1, Z_2, Z_4, Z_5 o Z_6 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

24. Z_3 y Z_7 son independientemente O, S o N-R₁; Z_1, Z_2, Z_4, Z_5, Z_6 , son independientemente CR₂; Y_2 es N; Y_1, Y_3, Y_4 son C; cualquiera de Z_1, Z_2, Z_4, Z_5 o Z_6 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

25. Z_3 y Z_5 son independientemente O, S, N-R₁; Z_1, Z_2, Z_4, Z_6, Z_7 , son independientemente N o CR₂; Y_2 es N; Y_1, Y_3, Y_4 son C; cualquiera de Z_1, Z_2, Z_4, Z_6 o Z_7 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

26. Z_3 y Z_5 son independientemente O, S, N-R₁; Z_1, Z_2, Z_4, Z_6, Z_7 , son independientemente CR₂; Y_2 es N; Y_1, Y_3, Y_4 son C; cualquiera de Z_1, Z_2, Z_4, Z_6 o Z_7 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

La realización preferida de la formula 1-B es:

27. $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6$ y Z_7 , son independientemente CR₂.

92

Las realizaciones preferidas de la fórmula 2-A son:

28. Z_1 es CR_2 ; Z_2 es el carbono al cual el resto de la molécula está unida; Z_3 es N o CR_2 ; Z_4 es O, S, CR_2 o N- R_1 ; Z_5 , Z_6 , Z_7 , Z_8 son independientemente CR_2 o N; Y_1 es N; Y_2 , Y_3 y Y_4 son C.
29. Z_2 es CR_2 ; Z_1 es el carbono al cual el resto de la molécula está unida; Z_3 es N o CR_2 ; Z_4 es O, S, CR_2 o N- R_1 ; Z_5 , Z_6 , Z_7 , Z_8 son independientemente CR_2 o N; Y_1 es N; Y_2 , Y_3 y Y_4 son C.
30. Z_1 es N; Z_2 es el carbono al cual el resto de la molécula está unida; Z_3 es N o CR_2 ; Z_4 es O, S, CR_2 o N- R_1 ; Z_5 , Z_6 , Z_7 , Z_8 son independientemente CR_2 o N; Y_1 es N; Y_2 , Y_3 y Y_4 son C.
31. Z_1 , Z_2 , Z_3 son independientemente CR_2 o N; Z_4 es O, S, CR_2 o N- R_1 ; Z_5 , Z_6 , Z_7 , Z_8 son independientemente CR_2 o N, y alguno de Z_5 , Z_6 , Z_7 , Z_8 es un carbono al cual el resto de la molécula está unida; Y_1 es N; Y_2 , Y_3 y Y_4 son C.
32. Z_1 es CR_2 o N; Z_2 es CR_2 ; Z_3 es O, S, CR_2 ; Z_4 es N o CR_2 ; Z_5 , Z_6 , Z_7 , Z_8 son independientemente CR_2 ; Y_1 es N; Y_2 , Y_3 y Y_4 son C.
33. Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 , Z_8 son independientemente N o CR_2 ; Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 son C.
34. Z_1 , Z_2 , Z_5 , Z_6 , Z_7 y Z_8 son independientemente N o CR_2 ; Z_3 y Z_4 son independientemente O, S o N- R_1 ; Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 son C.
35. Z_1 , Z_2 y Z_3 son independientemente CR_2 o N; Z_4 es O, S, CR_2 o N- R_1 ; Z_5 , Z_6 , Z_7 y Z_8 son independientemente CR_2 o N; Y_1 es N; Y_2 , Y_3 y Y_4 son C.
36. Z_1 es N; Z_2 es CR_2 ; Z_3 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida; Z_4 es N; Z_5 , Z_6 , Z_7 , Z_8 son independientemente N o CR_2 ; Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 son independientemente N o C.

93

La realización preferida de la formula 2-B es:

37. Z_1 y Z_4 son independientemente CR_2 o N; Z_2 y Z_3 son CR_2 ; Z_5 , Z_6 , Z_7 son independientemente CR_2 o N; Y_1 es C y Y_2 es N.

38. Z_1 es O, S o N- R_1 ; Z_2 es CR_2 ; Z_3 es CR_2 o N; Z_4 es O, S, N- R_1 o CR_2 ; Z_5 , Z_6 , Z_7 y Z_8 son independientemente N o CR_2 ; Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 son C; alguno de Z_2 , Z_3 , Z_5 , Z_6 , Z_7 o Z_8 en un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

Las realizaciones preferidas de la formula 3-A son:

39. Z_1 es O, S o N- R_1 ; Z_2 es N o CR_2 ; Z_3 es CR_2 ; Z_5 , Z_6 y Z_7 son independientemente N o CR_2 ; Z_4 y Z_8 son independientemente O, S o N- R_1 ; Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 son C y alguno de Z_2 , Z_5 , Z_6 o Z_7 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

40. Z_3 es O, S o N- R_1 ; Z_2 es N o CR_2 ; Z_1 es CR_2 ; Z_5 , Z_6 y Z_7 son independientemente N o CR_2 ; Z_4 y Z_8 son independientemente O, S o N- R_1 ; Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 son C y alguno de Z_2 , Z_5 , Z_6 o Z_7 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

Las realizaciones preferidas de la formula 3-B son:

41. Z_1 es O, S o N- R_1 ; Z_2 es N o CR_2 ; Z_3 es CR_2 ; Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 y Z_8 son independientemente N o CR_2 ; Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 son C; y alguno de Z_2 , Z_5 , Z_6 , Z_7 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

42. Z_1 es N o CR_2 ; Z_2 es CR_2 ; Z_3 es O, S o N- R_1 o CR_2 ; Z_7 es CR_2 o N; Z_6 y Z_8 son independientemente N o CR_2 ; Z_4 y Z_5 son CR_2 o N; Y_1 , Y_2 y Y_3 son C; Y_4 es N y alguno de Z_2 , Z_4 , Z_5 , Z_6 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

43. Z_1 es N o CR_2 ; Z_2 es CR_2 ; Z_3 es O, S o N- R_1 o CR_2 ; Z_6 es CR_2 o N; Z_7 y Z_8 son independientemente N o CR_2 ; Z_4 y Z_5 son independientemente CR_2 o N; Y_1 , Y_2 , Y_3 son C; Y_4 es N y alguno de Z_2 , Z_4 , Z_5 , Z_6 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

44

44. Z_1 es O, S o N-R₁; Z_2 es N o CR₂; Z_3 es CR₂; Z_6 , Z_7 y Z_8 son N; Z_4 y Z_5 son independientemente CR₂ o N; Y_1 , Y_2 , Y_4 son C; Y_3 es N y alguno de Z_2 o Z_3 , es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

45. Z_1 es N o CR₂; Z_2 es CR₂; Z_3 es O, S, N-R₁ o CR₂; Z_6 , Z_7 y Z_8 son N; Z_4 y Z_5 son independientemente CR₂ o N; Y_1 , Y_2 , Y_4 son C; Y_3 es N y alguno de Z_1 , Z_2 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

46. Z_1 es N o CR₂; Z_2 es CR₂; Z_3 es O, S, N-R₁ o CR₂; Z_6 , Z_7 y Z_8 son N; Z_4 y Z_5 son independientemente CR₂ o N; Y_1 , Y_2 , Y_4 son C; Y_3 es N y alguno de Z_1 , Z_2 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

47. Z_1 es N; Z_2 , Z_3 , Z_4 y Z_5 son independientemente CR₂; Z_6 , Z_7 y Z_8 son independientemente O, S, N, N-R₁ o CR₂ o N; Y_2 , Y_3 , Y_4 son C; Y_1 es N; alguno de Z_2 , Z_3 , Z_6 , Z_7 , Z_8 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

48. Z_3 es N; Z_2 y Z_1 son independientemente CR₂; Z_4 y Z_5 son independientemente CR₂; Z_6 , Z_7 , Z_8 son independientemente O, S, N, N-R₁ o CR₂; Y_2 , Y_3 , Y_1 son C; Y_4 es N; alguno de Z_2 , Z_1 , Z_6 , Z_7 , Z_8 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

49. Z_1 es N o CR₂; Z_2 es CR₂; Z_3 es O, S o N-R₁; Z_4 y Z_5 son independientemente CR₂; Z_6 , Z_7 , Z_8 son independientemente O, S, N, N-R₁ o CR₂; Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 son C; alguno de Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_6 , Z_7 , Z_8 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

Las realizaciones preferidas de la formula 4-A son:

50. Z_1 y Z_3 son independientemente O, S, N-R₁, N o CR₂; Z_2 es CR₂; Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 , Z_8 y Z_9 son independientemente CR₂; Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 son C.

51. Z_1 y Z_3 son independientemente O, S, N-R₁, N o CR₂; Z_2 es CR₂; Z_4 y Z_9 son independientemente CR₂ o N; Z_5 , Z_6 , Z_7 , Z_8 son independientemente CR₂; Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 son C. Alguno de Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_5 , Z_6 , Z_7 , Z_8 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

97

95

52. Z_1 es S, O o N-R₁; $Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ son independientemente CR₂; Z_9 es N; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C.

53. Z_1 y Z_3 son independientemente O, S, N-R₁, N o CR₂; Z_4 y Z_9 son independientemente N o CR₂; Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 son independientemente CR₂ o N; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; Z_2 es el carbono al cual el resto de la molécula está unida.

54. Z_1 es N; Z_2, Z_3 y Z_4 son independientemente CR₂; Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 son independientemente N o CR₂; Z_9 es CR₂ o N; Y_1 es N; Y_2, Y_3 y Y_4 son C; Z_2 o Z_3 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

55. Z_3 es N; Z_1, Z_2 y Z_4 son independientemente CR₂; Z_5, Z_6, Z_7 y Z_8 son independientemente CR₂ o N; Z_9 es CR₂ o N; Y_4 es N; Y_1, Y_2 y Y_3 son C.

Las realizaciones preferidas de la formula 4-B:

56. Z_1 es N; $Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ y Z_9 son independientemente CR₂; Y_1 es N; Y_2, Y_3 y Y_4 son C; alguno de $Z_2, Z_3, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

57. Z_3 es N; Z_1, Z_2 y Z_4 son independientemente CR₂; Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 y Z_9 son independientemente CR₂ o N; Y_1, Y_3, Y_4 son C; Y_2 es N.

58. Z_1 es S, O o N-R₁; Z_2, Z_3 y Z_4 son independientemente CR₂; Z_5 es CR₂ o N; Z_6, Z_7, Z_8 y Z_9 son independientemente CR₂ o N; alguno de Z_6, Z_7, Z_8, Z_9 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

59. Z_1 y Z_3 son independientemente O, S, N-R₁, N o CR₂; Z_4 es CR₂ o N; Z_5 es CR₂; Z_6, Z_7, Z_8 y Z_9 son independientemente CR₂ o N; Y_1 y Y_2 son independientemente C o N; Y_3 y Y_4 son C.

Las realizaciones preferidas de formula 4-C:

60. Z_1 y Z_2 son independientemente N o CR₂; Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 y Z_8 son independientemente CR₂; Y_1 es C.

98

96

61. Z_1 y Z_2 son independientemente CR_2 ; Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 y Z_8 son independientemente N o CR_2 ; Y_1 es C.

62. Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 y Z_8 son independientemente N o CR_2 ; Y_1 es C.

Las realizaciones preferidas de formula 5-A:

63. Z_1 es O, S o N- R_1 ; Z_2 y Z_3 son independientemente CR_2 ; Z_4 es O, S, N- R_1 o CR_2 ; Y_1 y Y_2 son C; Y_4 y Y_3 son independientemente C o N; W_1 , W_2 , W_3 son independientemente CR_4R_4 ; $t=1$ o 2.

64. Z_1 es O, S o N- R_1 ; Z_2 y Z_3 son independientemente CR_2 ; Z_4 es O, S, N- R_1 o CR_2 ; Y_1 y Y_2 son C; Y_4 y Y_3 son independientemente C o N; W_1 y W_3 son independientemente CR_4R_4 ; $t=1$ o 2; W_2 es O, S(O) r ($r=0-2$), N- R_1 o CR_4R_4 .

65. Z_3 es N; Z_2 es CR_2 ; Z_1 es CR_2 o N; Z_4 es O, S, N- R_1 ; W_1 , W_2 y W_3 son independientemente CR_4R_4 ; $t = 1$ a 3; Y_1 , Y_3 y Y_4 son C; Y_2 es N; alguno de Z_1 , Z_2 o Z_4 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

66. Z_1 es N; Z_2 es CR_2 ; Z_3 es CR_2 o N; Z_4 es O, S, N- R_1 ; W_1 , W_2 y W_3 son independientemente CR_4R_4 ; $t=1$ a 3; Y_2 , Y_3 y Y_4 son C; Y_1 es N; alguno de Z_2 , Z_3 o Z_4 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

67. Z_3 es N; Z_2 es CR_2 ; Z_1 es CR_2 o N; Z_4 es O, S, N- R_1 ; Y_1 , Y_3 y Y_4 son C; Y_2 es N; W_1 , W_2 y W_3 son independientemente CR_4R_4 ; O, S(O) r ($r=0-2$) o N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t=1$ a 3; alguno de Z_1 , Z_2 o Z_4 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

68. Z_1 es N; Z_2 es CR_2 ; Z_3 es CR_2 o N; Z_4 es O, S o N- R_1 ; Y_2 , Y_3 y Y_4 son C; Y_1 es N; W_1 , W_2 y W_3 son independientemente CR_4R_4 ; O, S(O) r ($r=0-2$) o N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S=O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1 - 3$; alguno de Z_2 , Z_3 , Z_4 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

99

69. Z_1 es CR_2 ; Z_2 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida; Z_3 es N; Z_4 es O, S o N- R_1 ; Y_1 es C; Y_2 es N; Y_3 y Y_4 son C; W_1 , W_2 y W_3 son independientemente CR_4R_4 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$) o N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S=O o O-O para formar un anillo saturado; $t=1$ a 3.

70. Z_1 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida; Z_2 es CR_2 ; Z_3 es N; Z_4 es O, S, N- R_1 ; Y_1 es C; Y_2 es N; Y_3 y Y_4 son C; W_1 , W_2 y W_3 son independientemente CR_4R_4 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$) o N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S=O o O-O para formar un anillo saturado; $t=1-3$.

71. Z_1 , Z_2 y Z_3 son independientemente CR_2 o N; Z_4 es CR_2 ; Y_1 , Y_2 son C; Y_3 , Y_4 son N; W_1 , W_2 y W_3 son independientemente CR_4R_4 ; O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), o N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t=1-3$.

Las realizaciones preferidas de la formula 5-B:

72. Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 son independientemente CR_2 ; Y_1 , Y_2 son N; W_1 , W_2 son independientemente O, S, N- R_1 , o CR_4R_4 ; $t = 1-2$.

73. Z_1 , Z_2 , son independientemente N o CR_2 ; Z_3 es CR_2 ; Z_4 es O, S o N- R_1 ; W_1 y W_2 son independientemente O, S, N- R_1 , CR_4R_4 ; $t = 1-2$.

Las realizaciones preferidas de la formula 6-A son:

74. Z_1 es O, S, N- R_1 ; Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 son independientemente CR_2 ; W_1 , W_2 , W_3 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; Y_1 , Y_2 son C; $t=1-3$; alguno de Z_2 , Z_3 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

75. Z_1 es O, S o N- R_1 ; Z_3 es N, O o S; Z_2 , Z_4 , Z_5 son independientemente CR_2 ; W_1 , W_2 , W_3 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$) o CR_4R_4 ; Y_1 y Y_2 son C; $t=1-3$; Z_2 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

76. Z_1 es CR_2 ; Z_3 es N; Z_2 , Z_4 y Z_5 son independientemente CR_2 ; W_1 , W_2 y W_3 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$) o CR_4R_4 ; Y_1 es N; Y_2 es C; $t=1-3$; Z_1 o Z_2 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

77. Z_1 es N; Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 son independientemente CR_2 ; W_1 , W_2 , W_3 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$) o CR_4R_4 ; Y_1 es C; Y_2 es N; $t=1-3$; Z_2 o Z_3 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

78. Z_1 es O, S o N- R_1 ; Z_2 es N, O o S; Z_3 , Z_4 y Z_5 son independientemente CR_2 ; W_1 , W_2 y W_3 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$) o CR_4R_4 ; Y_1 y Y_2 son C; $t=1-3$; uno de Z_3 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

79. Z_1 es O, S o N- R_1 ; Z_2 y Z_3 son independientemente CR_2 ; Z_4 y Z_5 son independientemente CR_2 o N; W_1 , W_2 y W_3 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$) o CR_4R_4 ; Y_1 , Y_2 son C; $t=1-3$; Z_2 o Z_3 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

80. Z_1 es O, S o N- R_1 ; Z_3 es N, O o S; Z_2 es CR_2 ; Z_4 , Z_5 son independientemente CR_2 o N; W_1 , W_2 , W_3 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$) o CR_4R_4 ; Y_1 , Y_2 son C; $t=1-3$; Z_2 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

81. Z_1 es CR_2 ; Z_3 es N; Z_2 es CR_2 ; Z_4 , Z_5 son independientemente N o CR_2 ; W_1 , W_2 y W_3 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$) o CR_4R_4 ; Y_1 es N; Y_2 es C; $t=1-3$; Z_1 o Z_2 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

82. Z_1 es N; Z_2 y Z_3 son independientemente CR_2 ; Z_4 , Z_5 son independientemente N o CR_2 ; W_1 , W_2 , W_3 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$) o CR_4R_4 ; Y_1 es C; Y_2 es N; $t=1-3$; Z_2 o Z_3 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

83. Z_1 es O, S o N- R_1 ; Z_2 es N, O o S; Z_3 es CR_2 ; Z_4 , Z_5 son independientemente N o CR_2 ; W_1 , W_2 , W_3 son independientemente N- R_1 , O,

$S=(O)_r$ ($r=0-2$) o CR_4R_4 ; Y_1, Y_2 son C; $t=1-3$; Z_3 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

Las realizaciones preferidas de la fórmula 6-B son:

84. Z_1 es O, S o N- R_1 ; Z_2, Z_3, Z_4 y Z_5 son independientemente CR_2 ; W_1, W_2, W_3 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$) o CR_4R_4 ; Y_1, Y_2, Y_3 son C; $t=1-3$; Z_2 o Z_3 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

85. Z_1 es O, S o N- R_1 ; Z_3 es N, O o S; Z_2, Z_4, Z_5 son independientemente CR_2 ; W_1, W_2, W_3 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$) o CR_4R_4 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; $t=1-3$; Z_2 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

86. Z_1 es CR_2 ; Z_3 es N; Z_2, Z_4 y Z_5 son independientemente CR_2 ; W_1, W_2, W_3 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$) o CR_4R_4 ; Y_3 es N; Y_1, Y_2, Y_4 son C; $t=1-3$; Z_1 o Z_2 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

87. Z_1 es N; Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 son independientemente CR_2 ; W_1, W_2, W_3 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$) o CR_4R_4 ; Y_1, Y_2, Y_3 son C; Y_4 es N; $t=1-3$; Z_2 o Z_3 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

88. Z_1 es O, S o N- R_1 ; Z_2 es N, O o S; Z_3, Z_4 y Z_5 son independientemente CR_2 ; W_1, W_2, W_3 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$) o CR_4R_4 ; Y_1, Y_2, Y_3 y Y_4 son C; $t=1-3$; Z_3 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

89. Z_1 es O, S o N- R_1 ; Z_2 y Z_3 son independientemente CR_2 ; Z_4 y Z_5 son independientemente CR_2 o N; W_1, W_2, W_3 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$) o CR_4R_4 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; $t=1-3$; Z_2 o Z_3 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

90. Z_1 es O, S o N- R_1 ; Z_3 es N, O o S; Z_2 es CR_2 ; Z_4 y Z_5 son independientemente CR_2 o N; W_1, W_2, W_3 son independientemente N- R_1 , O,

100

$S=(O)_r$ ($r=0-2$) o CR_4R_4 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; $t=1-3$; Z_2 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

91. Z_1 es CR_2 ; Z_3 es N; Z_2 es CR_2 ; Z_4 y Z_5 son independientemente N, CR_2 ; W_1, W_2, W_3 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$) o CR_4R_4 ; Y_3 es N; Y_1, Y_2, Y_4 son C; $t=1-3$; Z_1 o Z_2 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

92. Z_1 es N; Z_2, Z_3 son independientemente CR_2 ; Z_4, Z_5 son independientemente N o CR_2 ; W_1, W_2, W_3 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$) o CR_4R_4 ; Y_1, Y_2, Y_3 son C; Y_4 es N; $t=1-3$; Z_2 o Z_3 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

93. Z_1 es O, S o N- R_1 ; Z_2 es N, O o S; Z_3 es CR_2 ; Z_4, Z_5 son independientemente N o CR_2 ; W_1, W_2, W_3 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$) o CR_4R_4 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; $t=1-3$; Z_3 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

Las realizaciones preferidas de la formula 6-C son:

94. Z_1, Z_3, Z_4 y Z_5 son independientemente N o CR_2 ; Z_2 es O, S, o N- R_1 ; Y_1, Y_2 son C; W_1, W_2 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=1-2$.

95. Z_1, Z_3, Z_4, Z_5 son independientemente CR_2 ; Z_2 es O, S, o N- R_1 ; Y_1, Y_2 son C; W_1, W_2 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$) o CR_4R_4 ; $t=1-2$.

96. Z_1, Z_3, Z_5 son independientemente CR_2 ; Z_2 es O, S, o N- R_1 ; Z_4 es N; Y_1, Y_2 son C; W_1, W_2 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=1-2$.

97. Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 y Z_5 son independientemente CR_2 ; Y_1 es C; Y_2 es N; W_1, W_2 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=1-2$.

98. Z_1, Z_2, Z_3, Z_5 son independientemente CR_2 ; Z_4 es N; Y_1 es C; Y_2 es N; W_1, W_2 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=1-2$.

103

101

Las realizaciones preferidas de la formula 7-A son:

99. Z_1, Z_6 son independientemente O, S, o N- R_1 ; Z_1, Z_2, Z_4, Z_5 son independientemente CR_2 ; W_1, W_2 , son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=1-2$.

100. Z_1, Z_6 son independientemente O, S, o N- R_1 ; Z_1, Z_4 son N; Z_2, Z_5 son independientemente CR_2 ; W_1, W_2 , son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=1-2$. Z_2 o Z_5 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

101. Z_1, Z_4 son independientemente O, S, o N- R_1 ; Z_2, Z_3, Z_5, Z_6 son independientemente CR_2 ; W_1, W_2 , son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=1-2$.

102. Z_1, Z_4 son independientemente O, S, o N- R_1 ; Z_3, Z_6 son N; Z_2, Z_5 son independientemente CR_2 ; W_1, W_2 , son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=1-2$. Z_2 o Z_5 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

103. Z_2, Z_5 son independientemente O, S, o N- R_1 ; Z_1, Z_3, Z_4, Z_6 son independientemente CR_2 ; W_1, W_2 , son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=1-2$.

104. Z_2, Z_5 son independientemente O, S, o N- R_1 ; Z_1, Z_3, Z_4, Z_6 son independientemente CR_2 , N, S; W_1, W_2 , son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de Z_1, Z_3, Z_4, Z_6 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

105. Z_1 es CR_2 , N; Z_2 es CR_2 ; Z_3 es N; Z_4, Z_5 son independientemente CR_2 ; Z_6 es N; Y_1, Y_3 son independientemente CR_2 ; Y_2, Y_4 son N; W_1, W_2 , son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de Z_1, Z_2, Z_4, Z_5 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

106. Z_1 es CR_2 o N; Z_2 es CR_2 ; Z_3 es O, S, N- R_1 ; Z_4, Z_5 son independientemente CR_2 ; Z_6 es N; Y_1, Y_4, Y_3 son independientemente CR_2 ;

A04

102

Y_2 , es N; W_1 , W_2 , son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de Z_1 , Z_2 , Z_4 , Z_5 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

107. Z_1 es CR_2 o N; Z_2 es CR_2 ; Z_3 es N; Z_4 , Z_5 , Z_6 son independientemente N o CR_2 ; Y_1 y Y_3 son N; Y_2 , Y_4 son independientemente CR_2 ; Y_2 , es N; W_1 , W_2 , son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de Z_1 , Z_2 , Z_4 , Z_5 , Z_6 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

Las realizaciones preferidas de la formula 7-B son:

108. Z_1 , Z_2 , Z_4 , Z_5 , Z_6 son independientemente CR_2 ; Z_3 es O, S o N- R_1 ; Y_1 , Y_2 , Y_4 son C; Y_3 es N; W_1 , W_2 , son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=1-2$.

109. Z_1 , Z_2 , Z_4 , Z_5 , Z_6 son independientemente CR_2 o N; Z_3 es O, S o N- R_1 ; Y_1 , Y_2 , Y_4 son C; Y_3 es N; W_1 , W_2 , son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de Z_1 , Z_2 , Z_4 , Z_5 , Z_6 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

110. Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_5 , Z_6 son independientemente CR_2 ; Z_4 es O, S o N- R_1 ; Y_1 , Y_2 , Y_3 son C; Y_4 es N; W_1 , W_2 , son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_5 , Z_6 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

111. Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_5 , Z_6 son independientemente CR_2 o N; Z_4 es O, S o N- R_1 ; Y_1 , Y_2 , Y_3 son C; Y_4 es N; W_1 , W_2 , son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_5 , Z_6 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

112. Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1 , Y_3 son N; Y_2 , Y_4 son C; W_1 , W_2 , son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

7105

113. $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6$ son independientemente CR_2 o N; Y_1, Y_3 son N; Y_2, Y_4 son C; W_1, W_2 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6$ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

114. Z_1, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 son independientemente CR_2 ; Z_2 es O, S o N- R_1 ; Y_1, Y_2, Y_4 son C; Y_3 es N; W_1, W_2 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de Z_1, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

115. Z_1, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 son independientemente CR_2 o N; Z_2 es O, S o N- R_1 ; Y_1, Y_2, Y_4 son C; Y_3 es N; W_1, W_2 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de Z_1, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

116. Z_1, Z_2, Z_4, Z_6 son independientemente CR_2 ; Z_3, Z_5 son independientemente O, S o N- R_1 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de Z_1, Z_2, Z_4, Z_6 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

117. Z_1, Z_2, Z_4, Z_6 son independientemente CR_2 o N; Z_3, Z_5 son independientemente O, S o N- R_1 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de Z_1, Z_2, Z_4, Z_6 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

118. Z_1, Z_2, Z_4, Z_5 son independientemente CR_2 ; Z_3, Z_6 son independientemente O, S o N- R_1 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de Z_1, Z_2, Z_4, Z_5 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

119. Z_1, Z_2, Z_4, Z_5 son independientemente CR_2 o N; Z_3, Z_6 son independientemente O, S o N- R_1 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de Z_1, Z_2, Z_4, Z_5 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

120. Z_1, Z_2, Z_5, Z_6 son independientemente CR_2 ; Z_3, Z_4 son independientemente O, S o N- R_1 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2 son

independientemente N-R₁, O, S=(O)_r (r=0-2), o CR₄R₄; t=1-2. Alguno de Z₁, Z₂, Z₅, Z₆ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

121. Z₁, Z₂, Z₅, Z₆ son independientemente CR₂ o N; Z₃, Z₄ son independientemente O, S o N-R₁; Y₁, Y₂, Y₃, Y₄ son C; W₁, W₂, son independientemente N-R₁, O, S=(O)_r (r=0-2), o CR₄R₄; t=1-2. Alguno de Z₁, Z₂, Z₅, Z₆ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

122. Z₁, Z₂, Z₄, Z₅ son independientemente CR₂; Z₃, Z₆ son independientemente O, S o N-R₁; Y₁, Y₂, Y₃, Y₄ son C; W₁, W₂, son independientemente N-R₁, O, S=(O)_r (r=0-2), o CR₄R₄; t=1-2. Alguno de Z₁, Z₂, Z₅, Z₆ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

123. Z₁, Z₂, Z₄, Z₅ son independientemente CR₂ o N; Z₃, Z₆ son independientemente O, S o N-R₁; Y₁, Y₂, Y₃, Y₄ son C; W₁, W₂, son independientemente N-R₁, O, S=(O)_r (r=0-2), o CR₄R₄; t=1-2. Alguno de Z₁, Z₂, Z₅, Z₆ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

124. Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₆ son independientemente CR₂; Z₅ es O, S o N-R₁; Y₁ es N; Y₂, Y₃, Y₄ son C; W₁, W₂, son independientemente N-R₁, O, S=(O)_r (r=0-2), o CR₄R₄; t=1-2. Alguno de Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₆ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

125. Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₆ son independientemente CR₂ o N; Z₅ es O, S o N-R₁; Y₁ es N; Y₂, Y₃, Y₄ son C; W₁, W₂, son independientemente N-R₁, O, S=(O)_r (r=0-2), o CR₄R₄; t=1-2. Alguno de Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₆ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

126. Z₁, Z₃, Z₄, Z₆ son independientemente CR₂; Z₂, Z₅ son independientemente O, S o N-R₁; Y₁, Y₂, Y₃, Y₄ son C; W₁, W₂, son independientemente N-R₁, O, S=(O)_r (r=0-2), o CR₄R₄; t=1-2. Alguno de Z₁, Z₃, Z₄, Z₆ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

127. Z₁, Z₃, Z₄, Z₆ son independientemente CR₂ o N; Z₂, Z₅ son independientemente O, S o N-R₁; Y₁, Y₂, Y₃, Y₄ son C; W₁, W₂, son independientemente N-R₁, O, S=(O)_r (r=0-2), o CR₄R₄; t=1-2. Alguno de Z₁, Z₃, Z₄, Z₆ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

103

Las realizaciones preferidas de formula **8-A** son:

128. Z_1 es O, S o N- R_1 ; Z_2, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 son independientemente CR_2 ; Z_3 es CR_2 o N; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de Z_2, Z_3, Z_4, Z_6 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

129. Z_1 es O, S o N- R_1 ; Z_2, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 son independientemente CR_2 ; Z_3 es CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de Z_2, Z_3, Z_4, Z_6, Z_7 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

130. Z_1 es O, S o N- R_1 ; Z_2, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 son independientemente CR_2 ; Z_3 es N; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de Z_2, Z_4, Z_6, Z_7 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

131. Z_1 es O, S o N- R_1 ; Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 son independientemente CR_2 ; Z_2 es CR_2 o N; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de $Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

132. Z_1 es O, S o N- R_1 ; Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 son independientemente CR_2 ; Z_2 es N; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

133. Z_1 es O, S o N- R_1 ; Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 son independientemente CR_2 ; Z_2 es CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de $Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

134. Z_1 es O, S o N- R_1 ; $Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ son independientemente N o CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de $Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

103

135. Z_1 es O, S o N- R_1 ; Z_2 es CR_2 ; Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 son independientemente N o CR_2 ; Z_3 es CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2 , son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de $Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

136. Z_1 es O, S o N- R_1 ; Z_2 es CR_2 ; Z_4, Z_5, Z_6 y Z_7 son independientemente N o CR_2 ; Z_3 es N; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2 , son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de $Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

137. Z_1 es O, S o N- R_1 ; Z_4, Z_5, Z_6 y Z_7 son independientemente N o CR_2 ; Z_2 y Z_3 son independientemente CR_2 o N; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2 , son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de $Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

138. Z_1 es O, S o N- R_1 ; Z_3 es CR_2 ; Z_4, Z_5, Z_6 y Z_7 son independientemente N o CR_2 ; Z_2 es N; Y_1, Y_2, Y_3 y Y_4 son C; W_1 y W_2 , son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

139. Z_1 es O, S o N- R_1 ; Z_4, Z_5, Z_6 y Z_7 son independientemente N o CR_2 ; Z_2 y Z_3 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2 , son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de $Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

140. Z_3 es O, S o N- R_1 ; Z_2, Z_4, Z_5, Z_6 y Z_7 son independientemente CR_2 ; Z_1 es CR_2 o N; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1 y W_2 , son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de $Z_1, Z_2, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

141. Z_3 es O, S o N- R_1 ; $Z_1, Z_2, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1 y W_2 , son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de $Z_1, Z_2, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

142. Z_3 es O, S o N-R₁; Z_2, Z_4, Z_5, Z_6 y Z_7 son independientemente CR₂; Z_1 es N; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1 y W_2 , son independientemente N-R₁, O, S=(O)_r ($r=0-2$), o CR₄R₄; $t=1-2$. Alguno de $Z_1, Z_2, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

143. Z_3 es O, S o N-R₁; Z_1, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 son independientemente CR₂; Z_2 es CR₂ o N; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1 y W_2 , son independientemente N-R₁, O, S=(O)_r ($r=0-2$), o CR₄R₄; $t=1-2$. Alguno de $Z_1, Z_2, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

144. Z_3 es O, S o N-R₁; Z_1, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 son independientemente CR₂; Z_2 es N; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1 y W_2 , son independientemente N-R₁, O, S=(O)_r ($r=0-2$), o CR₄R₄; $t=1-2$. Alguno de Z_1, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

145. Z_3 es O, S o N-R₁; Z_1, Z_2, Z_4, Z_5, Z_6 y Z_7 son independientemente CR₂; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1 y W_2 , son independientemente N-R₁, O, S=(O)_r ($r=0-2$), o CR₄R₄; $t=1-2$. Alguno de $Z_1, Z_2, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

146. Z_3 es O, S o N-R₁; Z_2, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 son independientemente N o CR₂; Z_1 es CR₂ o N; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1 y W_2 , son independientemente N-R₁, O, S=(O)_r ($r=0-2$), o CR₄R₄; $t=1-2$. Alguno de $Z_1, Z_2, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

147. Z_3 es O, S o N-R₁; Z_2 es CR₂; Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 son independientemente N o CR₂; Z_1 es CR₂; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1 y W_2 , son independientemente N-R₁, O, S=(O)_r ($r=0-2$), o CR₄R₄; $t=1-2$. Alguno de $Z_1, Z_2, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

148. Z_3 es O, S o N-R₁; Z_2 es CR₂; Z_4, Z_5, Z_6 y Z_7 son independientemente N o CR₂; Z_1 es N; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1 y W_2 , son independientemente N-R₁, O, S=(O)_r ($r=0-2$), o CR₄R₄; $t=1-2$. Alguno de Z_2, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

108

149. Z_3 es O, S o N- R_1 ; Z_4, Z_5, Z_6 y Z_7 son independientemente N o CR_2 ; Z_2 y Z_1 son independientemente CR_2 o N; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1 y W_2 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de $Z_1, Z_2, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

150. Z_3 es O, S o N- R_1 ; Z_1 es CR_2 ; Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 son independientemente N o CR_2 ; Z_2 es N; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1 y W_2 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de Z_1, Z_4, Z_5, Z_6 y Z_7 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

151. Z_3 es O, S o N- R_1 ; Z_2 es CR_2 ; Z_5, Z_6 y Z_7 son independientemente N o CR_2 ; Z_1 y Z_2 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1 y W_2 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de Z_1, Z_2, Z_4, Z_5, Z_6 y Z_7 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

152. $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6$ y Z_7 son independientemente CR_2 ; Y_4 es N; Y_1, Y_2, Y_3 son C; W_1, W_2 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

153. Z_1 es N; Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 y Z_7 son independientemente CR_2 ; Y_4 es N; Y_1, Y_2, Y_3 son C; W_1, W_2 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 y Z_7 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

154. Z_2 es N; $Z_1, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ son independientemente CR_2 ; Y_4 es N; Y_1, Y_2, Y_3 son C; W_1, W_2 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de Z_1, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 y Z_7 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

155. Z_3 es N; Z_1, Z_2, Z_4, Z_5, Z_6 y Z_7 son independientemente CR_2 ; Y_4 es N; Y_1, Y_2, Y_3 son C; W_1, W_2 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de Z_1, Z_2, Z_4, Z_5, Z_6 y Z_7 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

AAA

156. Z_1 y Z_2 son N; Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 son independientemente CR_2 ; Y_4 es N; Y_1, Y_2, Y_3 son C; W_1, W_2 son independientemente $N-R_1, O, S=(O)_r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 y Z_7 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

157. Z_1 y Z_3 son N; Z_2, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 son independientemente CR_2 ; Y_4 es N; Y_1, Y_2, Y_3 son C; W_1, W_2 son independientemente $N-R_1, O, S=(O)_r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6$ y Z_7 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

158. Z_1, Z_2, Z_3 son N; Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 son independientemente CR_2 ; Y_4 es N; Y_1, Y_2, Y_3 son C; W_1, W_2 son independientemente $N-R_1, O, S=(O)_r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

159. Z_1, Z_2, Z_3 son CR_2 ; Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 son independientemente N, CR_2 ; Y_4 es N; Y_1, Y_2, Y_3 son C; W_1, W_2 son independientemente $N-R_1, O, S=(O)_r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

160. Z_1 es N; Z_2, Z_3 son independientemente CR_2 ; Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 son independientemente N, CR_2 ; Y_4 es N; Y_1, Y_2, Y_3 son C; W_1, W_2 son independientemente $N-R_1, O, S=(O)_r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 y Z_7 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

161. Z_2 es N; Z_1, Z_3 son independientemente CR_2 ; Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 son independientemente N, CR_2 ; Y_4 es N; Y_1, Y_2, Y_3 son C; W_1, W_2 son independientemente $N-R_1, O, S=(O)_r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de Z_1, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 y Z_7 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

162. Z_3 es N; Z_1, Z_2 son independientemente CR_2 ; Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 son independientemente N, CR_2 ; Y_4 es N; Y_1, Y_2, Y_3 son C; W_1, W_2 son independientemente $N-R_1, O, S=(O)_r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de Z_1, Z_2, Z_4, Z_5, Z_6 y Z_7 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

163. Z_1, Z_2 son N; Z_3 es independientemente CR_2 ; Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 son independientemente N, CR_2 ; Y_4 es N; Y_1, Y_2, Y_3 son C; W_1, W_2 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 y Z_7 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

164. Z_1, Z_3 son N; Z_2 es independientemente CR_2 ; Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 son independientemente N, CR_2 ; Y_4 es N; Y_1, Y_2, Y_3 son C; W_1, W_2 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

165. Z_1, Z_2, Z_3 son N; Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 son independientemente N, CR_2 ; Y_4 es N; Y_1, Y_2, Y_3 son C; W_1, W_2 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=1-2$. Alguno de Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

Las realizaciones preferidas de la formula 8-B son:

166. Z_1 es O, S o N- R_1 ; Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 y Z_7 son independientemente N, CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1 y W_2 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=0-2$. Alguno de $Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

167. Z_1 es O, S o N- R_1 ; $Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ son CH_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1 y W_2 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=0-2$. Alguno de $Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

168. Z_1 es O, S o N- R_1 ; Z_2 es N; Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 son independientemente N, CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1 y W_2 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=0-2$. Alguno de Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

169. Z_1 es O, S o N- R_1 ; Z_2, Z_3 son N; Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 son independientemente N, CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1 y W_2 son independientemente N- R_1 , O,

$S=(O)r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=0-2$. Alguno de Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

170. Z_1 es O, S o N- R_1 ; $Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ son independientemente N, CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1 y W_2 , son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=0-2$. Alguno de Z_3 es N; Z_2, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

171. Z_1 es O, S o N- R_1 ; $Z_1, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ son independientemente N, CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1 y W_2 , son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=0-2$. Alguno de $Z_1, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

172. Z_2 es O, S o N- R_1 ; $Z_1, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1 y W_2 , son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=0-2$. Alguno de $Z_1, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

173. Z_2 es O, S o N- R_1 ; Z_1 es N; Z_3 es CR_2 ; Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 son independientemente N, CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1 y W_2 , son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=0-2$. Alguno de Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

174. Z_2 es O, S o N- R_1 ; Z_1, Z_3 son N; Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 son independientemente N, CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1 y W_2 , son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=0-2$. Alguno de Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

175. Z_3 es O, S o N- R_1 ; $Z_1, Z_2, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ son independientemente N, CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1 y W_2 , son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=0-2$. Alguno de $Z_1, Z_2, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

176. Z_3 es O, S o N- R_1 ; $Z_1, Z_2, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1 y W_2 , son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)r$ ($r=0-$

2), o CR_4R_4 ; $t=0-2$. Alguno de $Z_1, Z_2, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

177. Z_3 es O, S o $N-R_1$; Z_1 es N; Z_2 es CR_2 ; Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 son independientemente N, CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1 y W_2 son independientemente $N-R_1$, O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=0-2$. Alguno de Z_2, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

178. Z_3 es O, S o $N-R_1$; Z_1, Z_2 son CR_2 ; Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 son independientemente N, CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1 y W_2 son independientemente $N-R_1$, O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=0-2$. Alguno de Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

179. $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ son independientemente N, CR_2 ; Y_1 es N; Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2 son independientemente $N-R_1$, O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=0-2$. Alguno de $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

180. Z_1 es N; Z_2, Z_3 son independientemente CR_2 ; Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 son independientemente N, CR_2 ; Y_1 es N; Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1 y W_2 son independientemente $N-R_1$, O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=0-2$. Alguno de $Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

181. Z_1, Z_2 son N; Z_3 es CR_2 ; Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 son independientemente N, CR_2 ; Y_1 es N; Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1 y W_2 son independientemente $N-R_1$, O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=0-2$. Alguno de Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

182. Z_1, Z_2, Z_3 son N; Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 son independientemente N, CR_2 ; Y_1 es N; Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1 y W_2 son independientemente $N-R_1$, O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=0-2$. Alguno de Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

183. Z_2 es N; Z_1, Z_3 son independientemente CR_2 ; Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 son independientemente N, CR_2 ; Y_1 es N; Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1 y W_2 son

independientemente $N-R_1$, O , $S=(O)_r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=0-2$. Alguno de Z_1 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

184. Z_2 , Z_3 son N ; Z_1 es CR_2 ; Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 son independientemente N , CR_2 ; Y_1 es N ; Y_2 , Y_3 , Y_4 son C ; W_1 y W_2 , son independientemente $N-R_1$, O , $S=(O)_r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=0-2$. Alguno de Z_1 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

185. Z_3 es N ; Z_1 , Z_2 son independientemente CR_2 ; Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 son independientemente N , CR_2 ; Y_1 es N ; Y_2 , Y_3 , Y_4 son C ; W_1 y W_2 , son independientemente $N-R_1$, O , $S=(O)_r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=0-2$. Alguno de Z_1 , Z_2 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

186. Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 son independientemente N , CR_2 ; Y_4 es N ; Y_2 , Y_3 , Y_1 son C ; W_1 , W_2 , son independientemente $N-R_1$, O , $S=(O)_r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=0-2$. Alguno de Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

187. Z_1 es N ; Z_2 , Z_3 son independientemente CR_2 ; Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 son independientemente N , CR_2 ; Y_4 es N ; Y_2 , Y_3 , Y_1 son C ; W_1 y W_2 , son independientemente $N-R_1$, O , $S=(O)_r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=0-2$. Alguno de Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

188. Z_1 , Z_2 son N ; Z_3 es CR_2 ; Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 son independientemente N , CR_2 ; Y_4 es N ; Y_2 , Y_3 , Y_1 son C ; W_1 y W_2 , son independientemente $N-R_1$, O , $S=(O)_r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=0-2$. Alguno de Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

189. Z_1 , Z_2 , Z_3 son N ; Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 son independientemente N , CR_2 ; Y_4 es N ; Y_2 , Y_3 , Y_1 son C ; W_1 y W_2 , son independientemente $N-R_1$, O , $S=(O)_r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=0-2$. Alguno de Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

190. Z_2 es N; Z_1, Z_3 son independientemente CR_2 ; Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 son independientemente N, CR_2 ; Y_4 es N; Y_2, Y_3, Y_1 son C; W_1 y W_2 , son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=0-2$. Alguno de $Z_1, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

191. Z_2, Z_3 son N; Z_1 es CR_2 ; Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 son independientemente N, CR_2 ; Y_4 es N; Y_2, Y_3, Y_1 son C; W_1 y W_2 , son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=0-2$. Alguno de Z_1, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

192. Z_3 es N; Z_1, Z_2 son independientemente CR_2 ; Z_4, Z_5, Z_6, Z_7 son independientemente N, CR_2 ; Y_4 es N; Y_2, Y_3, Y_1 son C; W_1 y W_2 , son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), o CR_4R_4 ; $t=0-2$. Alguno de $Z_1, Z_2, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

Las realizaciones preferidas de la formula 9-A son:

193. Z_1 es O, S o N- R_1 ; Z_2, Z_3 son CR_2 ; Y_1, Y_4 son C; Y_2, Y_3 son independientemente N, C, CH (puede estar presente entre un enlace doble); W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=0-2$; $u=1-3$. Alguno de Z_2, Z_3 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

194. Z_1 es O, S o N- R_1 ; Z_2 es N; Z_3 es CR_2 ; Y_1, Y_4 son C; Y_2, Y_3 son independientemente C, CH, N (puede estar presente entre un enlace doble); W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=0-2$; $u=1-3$. Z_3 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

195. Z_1 es O, S o N- R_1 ; Z_2 es N; Z_3 es CR_2 ; Y_1, Y_4 son C; Y_2, Y_3 son independientemente C, CH, N (puede estar presente entre un enlace doble); W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=0-2$; $u=1-3$. Z_2 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

115

196. Z_2 es O, S, N-R₁; Z_1, Z_3 son independientemente CR₂; Y_1, Y_4 son C; Y_2, Y_3 son independientemente C, CH, N (puede estar presente entre un enlace doble); W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 son independientemente N-R₁, O, S=(O)_r ($r=0-2$), CR₄R₄; $t=0-2$; $u=1-3$. Alguno de Z_2, Z_3 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

197. Z_2 es O, S, N-R₁; Z_1 es N; Z_3 es CR₂; Y_1, Y_4 son C; Y_2, Y_3 son independientemente C, CH, N (puede estar presente entre un enlace doble); W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 son independientemente N-R₁, O, S=(O)_r ($r=0-2$), CR₄R₄; $t=0-2$; $u=1-3$. Z_3 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

198. Z_2 es O, S, N-R₁; Z_3 es N; Z_1 es CR₂; Y_1, Y_4 son C; Y_2, Y_3 son independientemente C, CH, N (puede estar presente entre un enlace doble); W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 son independientemente N-R₁, O, S=(O)_r ($r=0-2$), CR₄R₄; $t=0-2$; $u=1-3$. Z_1 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

199. Z_3 es O, S, N-R₁; Z_1, Z_2 son independientemente CR₂; Y_1, Y_4 son C; Y_2, Y_3 son independientemente C, CH, N (puede estar presente entre un enlace doble); W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 son independientemente N-R₁, O, S=(O)_r ($r=0-2$), CR₄R₄; $t=0-2$; $u=1-3$. Alguno de Z_1, Z_2 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

200. Z_3 es O, S, N-R₁; Z_1 es N; Z_2 es CR₂; Y_1, Y_4 son C; Y_2, Y_3 son independientemente C, CH, N (puede estar presente entre un enlace doble); W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 son independientemente N-R₁, O, S=(O)_r ($r=0-2$), CR₄R₄; $t=0-2$; $u=1-3$. Z_2 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

201. Z_3 es O, S, N-R₁; Z_1 es CH₂; Z_2 es N; Y_1, Y_4 son C; Y_2, Y_3 son independientemente C, CH, N (puede estar presente entre un enlace doble); W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 son independientemente N-R₁, O, S=(O)_r ($r=0-2$), CR₄R₄; $t=0-2$; $u=1-3$. Z_1 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

AAB

202. Z_1, Z_2, Z_3 son independientemente CR_2 ; Y_1 es N; Y_4 es C; Y_2, Y_3 son independientemente C, CH, N (puede estar presente entre un enlace doble); W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=0-2$; $u=1-3$. Alguno de Z_1, Z_2, Z_3 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

203. Z_1 es N; Z_2, Z_3 son independientemente CR_2 ; Y_1 es N; Y_4 es C; Y_2, Y_3 son independientemente C, CH, N (puede estar presente entre un enlace doble); W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=0-2$; $u=1-3$. Alguno de Z_2, Z_3 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

204. Z_1, Z_2 son N; Z_3 es CR_2 ; Y_1 es N; Y_4 es C; Y_2, Y_3 son independientemente C, CH, N (puede estar presente entre un enlace doble); W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=0-2$; $u=1-3$. Z_3 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

205. Z_1, Z_3 son N; Z_2 es CR_2 ; Y_1 es N; Y_4 es C; Y_2, Y_3 son independientemente C, CH, N (puede estar presente entre un enlace doble); W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=0-2$; $u=1-3$. Z_2 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

206. Z_1, Z_2, Z_3 son independientemente CR_2 ; Y_4 es N; Y_1 es C; Y_2, Y_3 son independientemente C, CH, N (puede estar presente entre un enlace doble); W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=0-2$; $u=1-3$. Alguno de Z_1, Z_2, Z_3 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

207. Z_1 es N; Z_2, Z_3 son independientemente CR_2 ; Y_4 es N; Y_1 es C; Y_2, Y_3 son independientemente C, CH, N (puede estar presente entre un enlace doble); W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=0-2$; $u=1-3$. Alguno de Z_2, Z_3 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

208. Z_1, Z_2 son N; Z_3 es CR_2 ; Y_4 es N; Y_1 es C; Y_2, Y_3 son independientemente C, CH, N (puede estar presente entre un enlace doble); W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=0-2$; $u=1-3$. Z_3 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

209. Z_1, Z_3 son N; Z_2 es CR_2 ; Y_4 es N; Y_1 es C; Y_2, Y_3 son independientemente C, CH, N (puede estar presente entre un enlace doble); W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=0-2$; $u=1-3$. Z_2 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

Las realizaciones preferidas de la formula 9-B:

210. Z_1 es O, S, N- R_1 ; Z_2, Z_3 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2 son C; Y_3, Y_4 son independientemente N, C, CH (puede estar presente entre un enlace doble); W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=0-2$; $u=1-3$. Alguno de Z_2, Z_3 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

211. Z_1 es O, S, N- R_1 ; Z_2 es N, Z_3 es CR_2 ; Y_1, Y_2 son C; Y_3, Y_4 son independientemente N, C, CH (puede estar presente entre un enlace doble); W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=0-2$; $u=1-3$. Z_3 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

212. Z_1 es O, S, N- R_1 ; Z_3 es N, Z_2 es CR_2 ; Y_1, Y_2 son C; Y_3, Y_4 son independientemente C, CH, N (puede estar presente entre un enlace doble); W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=0-2$; $u=1-3$. Z_2 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

213. Z_2 es O, S, N- R_1 ; Z_1, Z_3 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2 son C; Y_3, Y_4 son independientemente C, CH, N (puede estar presente entre un enlace doble); W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=0-2$; $u=1-3$. Alguno de Z_2, Z_3 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

214. Z_2 es O, S, N- R_1 ; Z_1 es N, Z_3 es CR_2 ; Y_1, Y_2 son C; Y_3, Y_4 son independientemente C, CH, N (puede estar presente entre un enlace doble); W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=0-2$; $u=1-3$. Z_3 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

215. Z_2 es O, S, N- R_1 ; Z_3 es N, Z_1 es CR_2 ; Y_1, Y_2 son C; Y_3, Y_4 son independientemente C, CH, N (puede estar presente entre un enlace doble); W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=0-2$; $u=1-3$. Z_1 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

216. Z_3 es O, S, N- R_1 ; Z_1, Z_2 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2 son C; Y_3, Y_4 son independientemente C, CH, N (puede estar presente entre un enlace doble); W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=0-2$; $u=1-3$. Alguno de Z_1, Z_2 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

217. Z_3 es O, S, N- R_1 ; Z_1 es N, Z_2 es CR_2 ; Y_1, Y_2 son C; Y_3, Y_4 son independientemente C, CH, N (puede estar presente entre un enlace doble); W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=0-2$; $u=1-3$. Z_2 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

218. Z_3 es O, S, N- R_1 ; Z_1 es CH_2 ; Z_2 es N; Y_1, Y_2 son C; Y_3, Y_4 son independientemente C, CH, N (puede estar presente entre un enlace doble); W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=0-2$; $u=1-3$. Z_1 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

219. Z_1, Z_2, Z_3 son independientemente CR_2 ; Y_1 es N; Y_2 es C; Y_3, Y_4 son independientemente C, CH, N (puede estar presente entre un enlace doble); W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=0-2$; $u=1-3$. Alguno de Z_1, Z_2, Z_3 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

220. Z_1 es N; Z_2, Z_3 son independientemente CR_2 ; Y_1 es N; Y_2 es C; Y_3, Y_4 son independientemente C, CH, N (puede estar presente entre un enlace doble); W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=0-2$; $u=1-3$. Alguno de Z_2, Z_3 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

221. Z_1, Z_2 son N; Z_3 es CR_2 ; Y_1 es N; Y_2 es C; Y_3, Y_4 son independientemente C, CH, N (puede estar presente entre un enlace doble); W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=0-2$; $u=1-3$. Z_3 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

222. Z_1, Z_3 son N; Z_2 es CR_2 ; Y_1 es N; Y_2 es C; Y_3, Y_4 son independientemente C, CH, N (puede estar presente entre un enlace doble); W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=0-2$; $u=1-3$. Z_2 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

223. Z_1, Z_2, Z_3 son independientemente CR_2 ; Y_2 es N; Y_1 es C; Y_3, Y_4 son independientemente C, CH, N (puede estar presente entre un enlace doble); W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=0-2$; $u=1-3$. Alguno de Z_1, Z_2, Z_3 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

224. Z_1 es N; Z_2, Z_3 son independientemente CR_2 ; Y_2 es N; Y_1 es C; Y_3, Y_4 son independientemente C, CH, N (puede estar presente entre un enlace doble); W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=0-2$; $u=1-3$. Alguno de Z_2, Z_3 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

225. Z_1, Z_2 son N; Z_3 es CR_2 ; Y_2 es N; Y_1 es C; Y_3, Y_4 son independientemente C, CH, N (puede estar presente entre un enlace doble); W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=0-2$; $u=1-3$. Z_3 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

120

226. Z_1, Z_3 son N; Z_2 es CR_2 ; Y_2 es N; Y_1 es C; Y_3, Y_4 son independientemente C, CH, N (puede estar presente entre un enlace doble); W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 son independientemente N- R_1 , O, $S=(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 ; $t=0-2$; $u=1-3$. Z_2 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

Las realizaciones preferidas de la formula 10-A:

227. $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ son independientemente CR_2 ; Z_5 es O, S, N- R_1 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C. Alguno de $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

228. Z_1 es N; $Z_2, Z_3, Z_4, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ son independientemente CR_2 ; Z_5 es O, S, N- R_1 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; alguno de $Z_2, Z_3, Z_4, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

229. Z_1, Z_2 son N; $Z_3, Z_4, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ son independientemente CR_2 ; Z_5 es O, S, N- R_1 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; alguno de $Z_3, Z_4, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

230. Z_1, Z_3 son N; $Z_2, Z_4, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ son independientemente CR_2 ; Z_5 es O, S, N- R_1 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; alguno de $Z_2, Z_4, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

231. Z_1, Z_4 son N; Z_3, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9 son independientemente CR_2 ; Z_5 es O, S, N- R_1 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; alguno de Z_3, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

232. Z_1 es N; Z_2, Z_3, Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_6, Z_7, Z_8, Z_9 son independientemente N, CR_2 ; Z_5 es O, S, N- R_1 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; alguno de $Z_2, Z_3, Z_4, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

233. Z_1, Z_2 son N; Z_3, Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_6, Z_7, Z_8, Z_9 son independientemente N, CR_2 ; Z_5 es O, S, N- R_1 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; alguno de $Z_3, Z_4, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

123

234. Z_1, Z_3 son N; Z_2, Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_6, Z_7, Z_8, Z_9 son independientemente N, CR_2 ; Z_5 es O, S, N- R_1 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; alguno de $Z_2, Z_4, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

235. Z_1, Z_4 son N; Z_2, Z_3 son independientemente CR_2 ; Z_6, Z_7, Z_8, Z_9 son independientemente N, CR_2 ; Z_5 es O, S, N- R_1 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; alguno de $Z_2, Z_3, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

236. Z_2 es N; $Z_1, Z_3, Z_4, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ son independientemente CR_2 ; Z_5 es O, S, N- R_1 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; alguno de $Z_1, Z_3, Z_4, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

237. Z_2, Z_3 son N; $Z_1, Z_4, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ son independientemente CR_2 ; Z_5 es O, S, N- R_1 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; alguno de $Z_1, Z_4, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

238. Z_2, Z_4 son N; $Z_1, Z_3, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ son independientemente CR_2 ; Z_5 es O, S, N- R_1 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; alguno de $Z_1, Z_3, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

239. Z_2 es N; Z_1, Z_3, Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_6, Z_7, Z_8, Z_9 son independientemente N, CR_2 ; Z_5 es O, S, N- R_1 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; alguno de $Z_1, Z_3, Z_4, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

240. Z_2, Z_3 son N; Z_1, Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_6, Z_7, Z_8, Z_9 son independientemente N, CR_2 ; Z_5 es O, S, N- R_1 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; alguno de $Z_1, Z_4, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

241. Z_2, Z_{34} son N; Z_1, Z_3 son independientemente CR_2 ; Z_6, Z_7, Z_8, Z_9 son independientemente N, CR_2 ; Z_5 es O, S, N- R_1 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; alguno de $Z_1, Z_3, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

242. $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ son independientemente CR_2 ; Z_5, Z_{10} son independientemente O, S, N- R_1 ; Y_1, Y_3, Y_3, Y_4 son C; Cualquiera de $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

243. $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ son independientemente N, CR_2 ; Z_5, Z_{10} son independientemente O, S, N- R_1 ; Y_1, Y_3, Y_3, Y_4 son C; Cualquiera de $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

Las realizaciones preferidas de la formula 11-B:

244. $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_7, Z_8, Z_9$ son independientemente CR_2 ; Z_5, Z_6 son independientemente N, CR_2 ; Y_1, Y_3, Y_3, Y_4 son C; Cualquiera de $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_7, Z_8, Z_9, Z_{10}$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

245. 163. Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 son independientemente CR_2 , N; $Z_5, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9, Z_{10}$ son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C. Cualquiera de $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_7, Z_8, Z_9, Z_{10}$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

Las realizaciones preferidas de la formula 11-C:

246. $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ son independientemente CR_2 ; Y_1 es N; Y_2 es C. Cualquiera de $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

247. $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_7, Z_8, Z_9$ son independientemente CR_2 ; Z_6 es O, S, N- R_1 ; Y_1 es C; Y_2 es N. Cualquiera de $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9, Z_{10}$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

Las realizaciones preferidas de la formula 12-A:

248. Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_5 es O, S, N- R_1 ; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición

115

que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado. En el anillo formado por W_1, W_2, W_3 puede estar presente un doble enlace; $t = 1-4$; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 , debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

249. Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_5 es N, CR_2 ; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado. En el anillo formado por W_1, W_2, W_3 puede estar presente un doble enlace; $t = 1-4$; Y_1, Y_2, Y_3 , son C; Y_4 es N. Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 , debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

250. Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_5 es O, S, N; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado. En el anillo formado por W_1, W_2, W_3 puede estar presente un doble enlace; $t = 1-3$; Y_1, Y_2, Y_3 , son C; Y_4 es N. Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 , debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

251. Z_1 es N; Z_2, Z_3, Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_5 es O, S, N- R_1 ; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado. En el anillo formado por W_1, W_2, W_3 puede estar presente un doble enlace; $t = 1-4$; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C. Cualquiera de Z_2, Z_3, Z_4 , debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

252. Z_1, Z_2 son N; Z_3, Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_5 es O, S, N- R_1 ; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado. En el anillo formado por W_1, W_2, W_3 puede estar presente un doble enlace; $t = 1-4$; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C. Cualquiera de Z_3, Z_4 , debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

129

253. Z_1, Z_3 son N; Z_2, Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_5 es O, S, N- R_1 ; Z_1, Z_2 son N; Z_3, Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_5 es N, CR_2 ; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado. En el anillo formado por W_1, W_2, W_3 puede estar presente un doble enlace; $t = 1-4$; Y_1, Y_2, Y_3 son C; Y_4 es N. Cualquiera de Z_2, Z_4 , debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

254. Z_1, Z_4 son N; Z_2, Z_3 son independientemente CR_2 ; Z_5 es O, S, N- R_1 ; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado. En el anillo formado por W_1, W_2, W_3 puede estar presente un doble enlace; $t = 1-4$; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C. Cualquiera de Z_2, Z_3 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

255. Z_1 es N; Z_2, Z_3, Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_5 es N, CR_2 ; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado. En el anillo formado por W_1, W_2, W_3 puede estar presente un doble enlace; $t = 1-4$; Y_1, Y_2, Y_3 son C; Y_4 es N. Cualquiera de Z_2, Z_3, Z_4 , debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

256. Z_1, Z_3 son N; Z_2, Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_5 es N, CR_2 ; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado. En el anillo formado por W_1, W_2, W_3 puede estar presente un doble enlace; $t = 1-4$; Y_1, Y_2, Y_3 son C; Y_4 es N. Cualquiera de Z_2, Z_4 , debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

257. Z_1, Z_4 son N; Z_2, Z_3 son independientemente CR_2 ; Z_5 es N, CR_2 ; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado. En el anillo formado por W_1, W_2, W_3 puede estar presente un doble enlace; $t = 1-4$; Y_1, Y_2, Y_3 son C; Y_4 es N. Cualquiera

129

de Z_2 , Z_3 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

258. Z_1 , Z_2 son N; Z_3 , Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_5 es O, S, N; W_1 , W_2 , W_3 son independientemente CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado. En el anillo formado por W_1 , W_2 , W_3 puede estar presente un doble enlace; $t = 1-3$; Y_1 , Y_2 , Y_3 son C; Y_4 es N. Cualquiera de Z_3 , Z_4 , debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

259. Z_1 , Z_3 son N; Z_2 , Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_5 es O, S, N; W_1 , W_2 , W_3 son independientemente CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado. En el anillo formado por W_1 , W_2 , W_3 puede estar presente un doble enlace; $t = 1-3$; Y_1 , Y_2 , Y_3 son C; Y_4 es N. Cualquiera de Z_2 , Z_4 , debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

260. Z_1 , Z_4 son N; Z_2 , Z_3 son independientemente CR_2 ; Z_5 es O, S, N; W_1 , W_2 , W_3 son independientemente CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado. En el anillo formado por W_1 , W_2 , W_3 puede estar presente un doble enlace; $t = 1-3$; Y_1 , Y_2 , Y_3 son C; Y_4 es N. Cualquiera de Z_2 , Z_3 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

261. Z_2 es N; Z_1 , Z_3 , Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_5 es O, S, N- R_1 ; W_1 , W_2 , W_3 son independientemente CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado. En el anillo formado por W_1 , W_2 , W_3 puede estar presente un doble enlace; $t = 1-4$; Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 son C. Cualquiera de Z_1 , Z_3 , Z_4 , debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

262. Z_2 , Z_3 son N; Z_1 , Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_5 es O, S, N- R_1 ; W_1 , W_2 , W_3 son independientemente CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la

condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado. En el anillo formado por W_1 , W_2 , W_3 puede estar presente un doble enlace; $t = 1-4$; Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 son C. Cualquiera de Z_1 , Z_4 , debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

263. Z_2 , Z_4 son N; Z_1 , Z_3 son independientemente CR_2 ; Z_5 es O, S, N- R_1 ; W_1 , W_2 , W_3 son independientemente CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado. En el anillo formado por W_1 , W_2 , W_3 puede estar presente un doble enlace; $t = 1-4$; Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 son C. Cualquiera de Z_1 , Z_3 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

264. Z_2 es N; Z_1 , Z_3 , Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_5 es N, CR_2 ; W_1 , W_2 , W_3 son independientemente CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado. En el anillo formado por W_1 , W_2 , W_3 puede estar presente un doble enlace; $t = 1-4$; Y_1 , Y_2 , Y_3 son C; Y_4 es N. Cualquiera de Z_1 , Z_3 , Z_4 , debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

265. Z_2 , Z_3 son N; Z_1 , Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_5 es N, CR_2 ; W_1 , W_2 , W_3 son independientemente CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado. En el anillo formado por W_1 , W_2 , W_3 puede estar presente un doble enlace; $t = 1-4$; Y_1 , Y_2 , Y_3 son C; Y_4 es N. Cualquiera de Z_1 , Z_4 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

266. Z_2 , Z_4 son N; Z_1 , Z_3 son independientemente CR_2 ; Z_5 es N, CR_2 ; W_1 , W_2 , W_3 son independientemente CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado. En el anillo formado por W_1 , W_2 , W_3 puede estar presente un doble enlace; $t = 1-4$; Y_1 , Y_2 , Y_3 son C; Y_4 es N. Cualquiera de Z_1 , Z_3 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

267. Z_2 es N; Z_1, Z_3, Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_5 es O, S, N; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado. En el anillo formado por W_1, W_2, W_3 puede estar presente un doble enlace; $t = 1-3$; Y_1, Y_2, Y_3 son C; Y_4 es N. Cualquiera de Z_1, Z_3, Z_4 , debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

268. Z_2, Z_3 son N; Z_1, Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_5 es O, S, N; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado. En el anillo formado por W_1, W_2, W_3 puede estar presente un doble enlace; $t = 1-3$; Y_1, Y_2, Y_3 son C; Y_4 es N. Cualquiera de Z_1, Z_4 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

269. Z_2, Z_4 son N; Z_1, Z_3 son independientemente CR_2 ; Z_5 es O, S, N; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado. En el anillo formado por W_1, W_2, W_3 puede estar presente un doble enlace; $t = 1-3$; Y_1, Y_2, Y_3 son C; Y_4 es N. Cualquiera de Z_1, Z_3 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

270. Z_3 es N; Z_1, Z_2, Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_5 es O, S, N- R_1 ; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado. En el anillo formado por W_1, W_2, W_3 puede estar presente un doble enlace; $t = 1-4$; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C. Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_4 , debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

271. Z_3, Z_4 son N; Z_1, Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_5 es O, S, N- R_1 ; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado. En el anillo formado por W_1, W_2, W_3 puede

estar presente un doble enlace; $t = 1-4$; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C. Cualquiera de Z_1, Z_2 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

272. Z_3 es N; Z_1, Z_3, Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_5 es N, CR_2 ; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado. En el anillo formado por W_1, W_2, W_3 puede estar presente un doble enlace; $t = 1-4$; Y_1, Y_2, Y_3 son C; Y_4 es N. Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_4 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

273. Z_2, Z_4 son N; Z_1, Z_2 son independientemente CR_2 ; Z_5 es N, CR_2 ; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado. En el anillo formado por W_1, W_2, W_3 puede estar presente un doble enlace; $t = 1-4$; Y_1, Y_2, Y_3 son C; Y_4 es N. Cualquiera de Z_1, Z_2 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

274. Z_3 es N; Z_1, Z_3, Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_5 es O, S, N; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado. En el anillo formado por W_1, W_2, W_3 puede estar presente un doble enlace; $t = 1-3$; Y_1, Y_2, Y_3 son C; Y_4 es N. Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_4 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

275. Z_3, Z_4 son N; Z_1, Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_5 es O, S, N; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado. En el anillo formado por W_1, W_2, W_3 puede estar presente un doble enlace; $t = 1-3$; Y_1, Y_2, Y_3 son C; Y_4 es N. Cualquiera de Z_1, Z_2 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

276. Z_1, Z_2, Z_3 son independientemente CR_2 ; Z_4 es N; Z_5 es O, S, N- R_1 ; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado. En el anillo formado por W_1, W_2, W_3 puede estar presente un doble enlace; $t = 1-4$; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C. Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_3 , debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

277. Z_1, Z_2, Z_3 son independientemente CR_2 ; Z_4 es N; Z_5 es N, CR_2 ; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado. En el anillo formado por W_1, W_2, W_3 puede estar presente un doble enlace; $t = 1-4$; Y_1, Y_2, Y_3 son C; Y_4 es N. Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_3 , debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

278. Z_1, Z_2, Z_3 son independientemente CR_2 ; Z_4 es N; Z_5 es O, S, N; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado. En el anillo formado por W_1, W_2, W_3 puede estar presente un doble enlace; $t = 1-3$; Y_1, Y_2, Y_3 son C; Y_4 es N. Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

Las realizaciones preferidas de formula 12-B:

279. Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_5 es O, S, N- R_1 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2 , son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

280. Z_1 es N; Z_2, Z_3, Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_5 es O, S, N- R_1 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2 , son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_2, Z_3, Z_4 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

281. Z_1, Z_2 son N; Z_3, Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_5 es O, S, N- R_1 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2 son independientemente CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_3, Z_4 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

282. Z_1, Z_3 son N; Z_2, Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_5 es O, S, N- R_1 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2 son independientemente CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_2, Z_4 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

283. Z_2 es N; Z_1, Z_3, Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_5 es O, S, N- R_1 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2 son independientemente CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_3, Z_4 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

284. Z_2, Z_3 son N; Z_1, Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_5 es O, S, N- R_1 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2 son independientemente CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_4 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

285. Z_3 es N; Z_1, Z_2, Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_5 es O, S, N- R_1 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2 son independientemente CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_4 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

286. Z_1, Z_2, Z_3, Z_5 son independientemente CR_2 ; Z_4 es O, S, N- R_1 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2 son independientemente CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_3, Z_5 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

287. Z_1 es N; Z_2, Z_3, Z_5 son independientemente CR_2 ; Z_4 es O, S, N- R_1 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2 , son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_2, Z_3, Z_5 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

288. Z_1, Z_2 son N; Z_3, Z_5 son independientemente CR_2 ; Z_4 es O, S, N- R_1 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2 , son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_3, Z_5 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

289. Z_1, Z_3 son N; Z_2, Z_5 son independientemente CR_2 ; Z_4 es O, S, N- R_1 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2 , son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_2, Z_5 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

290. Z_2 es N; Z_1, Z_3, Z_5 son independientemente CR_2 ; Z_4 es O, S, N- R_1 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2 , son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_3, Z_5 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

291. Z_2, Z_3 son N; Z_1, Z_5 son independientemente CR_2 ; Z_4 es O, S, N- R_1 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2 , son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_5 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

292. Z_3 es N; Z_1, Z_2, Z_5 son independientemente CR_2 ; Z_4 es O, S, N- R_1 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2 , son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_5 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

293. Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3 son C; Y_4 es N; W_1, W_2 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

294. Z_1 es N; Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3 son C; Y_4 es N; W_1, W_2 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_2, Z_3, Z_4 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

295. Z_1, Z_2 son N; Z_3, Z_4, Z_5 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3 son C; Y_4 es N; W_1, W_2 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_3, Z_4 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

296. Z_1, Z_3 son N; Z_2, Z_4, Z_5 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3 son C; Y_4 es N; W_1, W_2 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_2, Z_4, Z_5 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

297. Z_2 es N; Z_1, Z_3, Z_4, Z_5 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3 son C; Y_4 es N; W_1, W_2 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_3, Z_4 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

298. Z_2, Z_3 son N; Z_1, Z_4, Z_5 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3 son C; Y_4 es N; W_1, W_2 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_4, Z_5 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

299. Z_3 es N; Z_1, Z_2, Z_4, Z_5 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3 son C; Y_4 es N; W_1, W_2 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_4, Z_5 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

Las realizaciones preferidas de la formula 13-A:

300. $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6$ son independientemente N, CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

301. Z_1 es N; Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

302. Z_1, Z_2 son N; Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

303. Z_1, Z_3 son N; Z_2, Z_4, Z_5, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_2, Z_4, Z_5, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

304. Z_1, Z_4 son N; Z_2, Z_3, Z_5, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_2, Z_3, Z_5, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

305. Z_1, Z_5 son N; Z_2, Z_3, Z_4, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_2, Z_3, Z_4, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

306. Z_1, Z_6 son N; Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

307. Z_2 es N; Z_1, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

308. Z_2, Z_3 son N; Z_1, Z_4, Z_5, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_4, Z_5, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

309. Z_2, Z_4 son N; Z_1, Z_3, Z_5, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_3, Z_5, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

310. Z_2, Z_5 son N; Z_1, Z_3, Z_4, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_3, Z_4, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

311. Z_2, Z_5 son N; Z_1, Z_3, Z_4, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_3, Z_4, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

312. Z_2, Z_6 son N; Z_1, Z_3, Z_4, Z_5 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_3, Z_4, Z_5 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

313. Z_3 es N; Z_1, Z_2, Z_4, Z_5, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_4, Z_5, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

314. Z_3, Z_4 son N; Z_1, Z_2, Z_5, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_5, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

315. Z_3, Z_5 son N; Z_1, Z_2, Z_4, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_4, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

316. Z_3, Z_6 son N; Z_1, Z_2, Z_4, Z_5 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_4, Z_5 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

317. Z_4 es N; Z_1, Z_2, Z_3, Z_5, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_3, Z_5, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

318. Z_4, Z_5 son N; Z_1, Z_2, Z_3, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_3, Z_5, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

319. Z_5 es N; Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

320. Z_5, Z_6 son N; Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

321. Z_6 es N; Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

Las realizaciones preferidas de la fórmula 13-B:

322. $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6$ son independientemente N, CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

137

323. Z_1 es N; Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

324. Z_1, Z_2 son N; Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

325. Z_1, Z_3 son N; Z_2, Z_4, Z_5, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_2, Z_4, Z_5, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

326. Z_1, Z_4 son N; Z_2, Z_3, Z_5, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_2, Z_3, Z_5, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

327. Z_1, Z_5 son N; Z_2, Z_3, Z_4, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_2, Z_3, Z_4, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

328. Z_1, Z_6 son N; Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

140

329. Z_2 es N; Z_1, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

330. Z_2, Z_3 son N; Z_1, Z_4, Z_5, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_4, Z_5, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

331. Z_2, Z_4 son N; Z_1, Z_3, Z_5, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_3, Z_5, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

332. Z_2, Z_5 son N; Z_1, Z_3, Z_4, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_3, Z_4, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

333. Z_2, Z_5 son N; Z_1, Z_3, Z_4, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_3, Z_4, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

334. Z_2, Z_6 son N; Z_1, Z_3, Z_4, Z_5 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_3, Z_4, Z_5 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

335. Z_3 es N; Z_1, Z_2, Z_4, Z_5, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_4, Z_5, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

336. Z_3, Z_4 son N; Z_1, Z_2, Z_5, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_5, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

337. Z_3, Z_5 son N; Z_1, Z_2, Z_4, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_4, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

338. Z_3, Z_6 son N; Z_1, Z_2, Z_4, Z_5 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_4, Z_5 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

339. Z_4 es N; Z_1, Z_2, Z_3, Z_5, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_3, Z_5, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

340. Z_4, Z_5 son N; Z_1, Z_2, Z_3, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_3, Z_5, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

341. Z_5 es N; Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

342. Z_5, Z_6 son N; Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

343. Z_6 es N; Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

Las realizaciones preferidas de la fórmula 13-C:

344. $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6$ son independientemente N, CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

345. Z_1 es N; Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

346. Z_1, Z_2 son N; Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

347. Z_1, Z_3 son N; Z_2, Z_4, Z_5, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_2, Z_4, Z_5, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

348. Z_1, Z_4 son N; Z_2, Z_3, Z_5, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_2, Z_3, Z_5, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

349. Z_1, Z_5 son N; Z_2, Z_3, Z_4, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_2, Z_3, Z_4, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

350. Z_1, Z_6 son N; Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

351. Z_2 es N; Z_1, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

352. Z_2, Z_3 son N; Z_1, Z_4, Z_5, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_4, Z_5, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

742

353. Z_2, Z_4 son N; Z_1, Z_3, Z_5, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_3, Z_5, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

354. Z_2, Z_5 son N; Z_1, Z_3, Z_4, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_3, Z_4, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

355. Z_2, Z_5 son N; Z_1, Z_3, Z_4, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_3, Z_4, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

356. Z_2, Z_6 son N; Z_1, Z_3, Z_4, Z_5 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_3, Z_4, Z_5 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

357. Z_3 es N; Z_1, Z_2, Z_4, Z_5, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_4, Z_5, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

358. Z_3, Z_4 son N; Z_1, Z_2, Z_5, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_5, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

105

359. Z_3, Z_5 son N; Z_1, Z_2, Z_4, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_4, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

360. Z_3, Z_6 son N; Z_1, Z_2, Z_4, Z_5 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_4, Z_5 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

361. Z_4 es N; Z_1, Z_2, Z_3, Z_5, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_3, Z_5, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

362. Z_4, Z_5 son N; Z_1, Z_2, Z_3, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_3, Z_5, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

363. Z_5 es N; Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_6 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_6 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

364. Z_5, Z_6 son N; Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

144

365. Z_6 es N; Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

Las realizaciones preferidas de las formulas 14-A y 14-B:

366. Z_1 es N; $Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de $Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

367. Z_1, Z_2 son N; $Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de $Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

368. Z_1, Z_3 son N; $Z_2, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de $Z_2, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

369. Z_1, Z_4 son N; $Z_2, Z_3, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de $Z_2, Z_3, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

A42

370. Z_1, Z_2 son N; $Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de $Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

371. Z_1 es N; Z_2, Z_3, Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 son independientemente N, CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de $Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

372. Z_1, Z_2 son N; Z_3, Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 son independientemente N, CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de $Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

373. Z_1, Z_3 son N; Z_2, Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 son independientemente N, CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de $Z_2, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

374. Z_1, Z_4 son N; Z_2, Z_3 son independientemente CR_2 ; Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 son independientemente N, CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de $Z_2, Z_3, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

375. Z_1, Z_2 son N; Z_3, Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 son independientemente N, CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son

independientemente CR_4R_4 , $S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de $Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

376. Z_2 es N; $Z_1, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente CR_4R_4 , $S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de $Z_1, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

377. Z_2, Z_3 son N; $Z_1, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ son independientemente N, CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente CR_4R_4 , $S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de $Z_1, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

378. Z_2, Z_4 son N; $Z_1, Z_3, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ son independientemente N, CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente CR_4R_4 , $S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de $Z_1, Z_3, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

379. Z_2 es N; Z_1, Z_3, Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 son independientemente N, CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente CR_4R_4 , $S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de $Z_1, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

380. Z_2, Z_3 son N; Z_1, Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 son independientemente N, CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente CR_4R_4 , $S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un

anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de $Z_1, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

381. Z_2, Z_4 son N; Z_1, Z_3 son independientemente CR_2 ; Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 son independientemente N, CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de $Z_1, Z_3, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

382. Z_3 es N; $Z_1, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de $Z_1, Z_2, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

383. Z_3, Z_4 son N; $Z_1, Z_2, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de $Z_1, Z_2, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

384. Z_4 es N; Z_1, Z_3, Z_4 son independientemente CR_2 ; Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 son independientemente N, CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son C; W_1, W_2, W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)r$ ($r=0-2$), O, N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t = 1-3$; Cualquiera de $Z_1, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

Las realizaciones preferidas de la formula 15-A:

385. Z_1 es N; Z_2, Z_3, Z_4 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2 son C; Y_3, Y_4 son independientemente CH, N; W_1 es O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 , un enlace; W_2 es O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 ; $t=0-2$; W_3, W_4, W_5 son independientemente O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 , con la condición que no

puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $u=1-3$. Cualquiera de Z_2, Z_3, Z_4 , debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

386. Z_1, Z_2 son N; Z_3, Z_4 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2 son C; Y_3, Y_4 son independientemente CH, N; W_1 es O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 , un enlace; W_2 es O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 ; $t=0-2$; W_3, W_4, W_5 son independientemente O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $u=1-3$. Cualquiera de Z_3, Z_4 , debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

387. Z_1, Z_3 son N; Z_2, Z_4 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2 son C; Y_3, Y_4 son independientemente CH, N; W_1 es O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 , un enlace; W_2 es O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 ; $t=0-2$; W_3, W_4, W_5 son independientemente O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $u=1-3$. Cualquiera de Z_2, Z_4 , debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

388. Z_1, Z_4 son N; Z_2, Z_3 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2 son C; Y_3, Y_4 son independientemente CH, N; W_1 es O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 , un enlace; W_2 es O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 ; $t=0-2$; W_3, W_4, W_5 son independientemente O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $u=1-3$. Cualquiera de Z_2, Z_3 , debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

389. Z_2 es N; Z_1, Z_3, Z_4 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2 son C; Y_3, Y_4 son independientemente CH, N; W_1 es O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 , un enlace; W_2 es O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 ; $t=0-2$; W_3, W_4, W_5 son independientemente O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $u=1-3$. Cualquiera de Z_1, Z_3, Z_4 , debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

390. Z_2, Z_3 son N; Z_1, Z_4 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2 son C; Y_3, Y_4 son independientemente CH, N; W_1 es O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 , un enlace; W_2 es O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 ; $t=0-2$; W_3, W_4, W_5 son independientemente O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $u=1-3$. Cualquiera de Z_1, Z_4 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

391. Z_2, Z_4 son N; Z_1, Z_3 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2 son C; Y_3, Y_4 son independientemente CH, N; W_1 es O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 , un enlace; W_2 es O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 ; $t=0-2$; W_3, W_4, W_5 son independientemente O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $u=1-3$. Cualquiera de Z_1, Z_3 , debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

392. Z_3 es N; Z_1, Z_2, Z_4 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2 son C; Y_3, Y_4 son independientemente CH, N; W_1 es O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 , un enlace; W_2 es O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 ; $t=0-2$; W_3, W_4, W_5 son independientemente O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $u=1-3$. Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_4 , debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

393. Z_3, Z_4 son N; Z_1, Z_2 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2 son C; Y_3, Y_4 son independientemente CH, N; W_1 es O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 , un enlace; W_2 es O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 ; $t=0-2$; W_3, W_4, W_5 son independientemente O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $u=1-3$. Cualquiera de Z_1, Z_2 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

394. Z_4 es N; Z_1, Z_2, Z_3 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2 son C; Y_3, Y_4 son independientemente CH, N; W_1 es O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 , un enlace; W_2 es O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 ; $t=0-2$; W_3, W_4, W_5 son independientemente O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un

150

anillo saturado; $u=1-3$. Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_3 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

Las realizaciones preferidas de la fórmula **15-B**:

395. Z_1 es N; Z_2, Z_3, Z_4 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2 son C; Y_3, Y_4 son independientemente CH, N; W_1 es O, $S(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 ; W_2, W_3, W_4 son independientemente O, $S(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t=1-2$; $u=1-3$. Cualquiera de Z_2, Z_3, Z_4 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

396. Z_1, Z_2 son N; Z_3, Z_4 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2 son C; Y_3, Y_4 son independientemente CH, N; W_1 es O, $S(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 ; W_2, W_3, W_4 son independientemente O, $S(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t=1-2$; $u=1-3$. Cualquiera de Z_3, Z_4 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

397. Z_1, Z_3 son N; Z_2, Z_4 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2 son C; Y_3, Y_4 son independientemente CH, N; W_1 es O, $S(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 ; W_2, W_3, W_4 son independientemente O, $S(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t=1-2$; $u=1-3$. Cualquiera de Z_2, Z_4 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

398. Z_1, Z_4 son N; Z_2, Z_3 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2 son C; Y_3, Y_4 son independientemente CH, N; W_1 es O, $S(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 ; W_2, W_3, W_4 son independientemente O, $S(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t=1-2$; $u=1-3$. Cualquiera de Z_2, Z_3 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

399. Z_2 es N; Z_1, Z_3, Z_4 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2 son C; Y_3, Y_4 son independientemente CH, N; W_1 es O, $S(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 ; W_2, W_3, W_4 son independientemente O, $S(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O

753

para formar un anillo saturado; $t=1-2$; $u=1-3$. Cualquiera de Z_1, Z_3, Z_4 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

400. Z_2, Z_3 son N; Z_1, Z_4 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2 son C; Y_3, Y_4 son independientemente CH, N; W_1 es O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , $N-R_1$; W_2, W_3, W_4 son independientemente O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t=1-2$; $u=1-3$. Cualquiera de Z_1, Z_4 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

401. Z_2, Z_4 son N; Z_1, Z_3 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2 son C; Y_3, Y_4 son independientemente CH, N; W_1 es O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , $N-R_1$; W_2, W_3, W_4 son independientemente O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t=1-2$; $u=1-3$. Cualquiera de Z_1, Z_3 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

402. Z_3 es N; Z_1, Z_2, Z_4 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2 son C; Y_3, Y_4 son independientemente CH, N; W_1 es O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , $N-R_1$; W_2, W_3, W_4 son independientemente O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t=1-2$; $u=1-3$. Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_4 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

403. Z_3, Z_4 son N; Z_1, Z_2 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2 son C; Y_3, Y_4 son independientemente CH, N; W_1 es O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , $N-R_1$; W_2, W_3, W_4 son independientemente O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t=1-2$; $u=1-3$. Cualquiera de Z_1, Z_2 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

404. Z_4 es N; Z_1, Z_2, Z_3 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2 son C; Y_3, Y_4 son independientemente CH, N; W_1 es O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , $N-R_1$; W_2, W_3, W_4 son independientemente O, $S(O)r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t=1-2$; $u=1-3$. Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_3 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

Las realizaciones preferidas de la formula 15-C:

405. Z_1, Z_2, Z_3 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_4 son C; Y_3 es N; W_1, W_2, W_4 son independientemente O, $S(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t=1-2$; $u=1-2$. Cualquiera de Z_1, Z_2, Z_3 debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

406. Z_1 es N; Z_2, Z_3 son independientemente CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_4 son C; Y_3 es N; W_1, W_2, W_4 son independientemente O, $S(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t=1-2$; $u=1-2$. Cualquiera de Z_2, Z_3 , debe ser un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

407. Z_1, Z_3 son N; Z_2 es CR_2 ; Y_1, Y_2, Y_4 son C; Y_3 es N; W_1, W_2, W_4 son independientemente O, $S(O)_r$ ($r=0-2$), CR_4R_4 , $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t=1-2$; $u=1-2$. Z_2 es el átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

Los grupos heteroarilo tricíclico preferidos A y B son uno de las siguientes formulas: 1-A, 1-B, 2-A, 3-B, 4-B, 5-A, 5-B, 6-B, 6-C, 7-B, 8-B, 9-A, 10-A, 12-A, 12-B, 13-B, 14-A, 14-B y 15-B.

Los compuestos más preferidos de la presente invención son:

1. Acido (5R,6Z)-6-(imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;
2. Acido (5R,6Z)-6-[(7-metoxiimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;
3. Acido (5R,6Z)-6-[(7-cloroimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

4. Acido (5R,6Z)-6-imidazo[2,1-a]quinolin-2-ilmetilen-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;
5. Acido (5R),(6Z)-6-(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;
6. Sal sódica de ácido (5R),(6Z)-6-(imidazo[2,1-a]quinoxalin-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;
7. Acido (5R,6Z)-6-[(7-metilimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;
8. Sal sódica de ácido (5R),(6Z)-6-(4,5,6,7-tetrahidro-1,3a,3b,8-tetraazaciclopenta[a]indeno -2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;
9. Acido (5R,6E)-6-[(10-bencil-11-oxo-10,11-dihidrobenczo[b,f][1,4]oxazepin-8-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;
10. Acido 6(5-etoxi-7,8-dihidro-6H-3,4,8b-triaza-as-indacen-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;
11. Sal sódica de ácido (5R,6E&Z)-7-oxo-6-(4H, 10H-pirazol[5,1-c][1,4]benzoxazepin-2-ilmetilen)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico; y
12. Sal sódica de ácido (5R),(6Z)-6-(5H-imidazo[2,1-a]isoindol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Una formula estructural de un compuesto incluye cualquier tautómero, cualquier esteroisómero (excepto cuando la estequiometría se nota claramente) y cualquier forma cristalina.

Los compuestos según la presente invención tienen propiedades inhibidoras de β -lactamasa y antibacteriales, y son útiles para el tratamiento de

infecciones en humanos y animales. Se debe notar que los compuestos de la presente invención, cuando se usan en combinación con antibióticos de β -lactama producirán una actividad antibacterial aumentada (efecto sinérgico) contra los organismos que producen Clase-A y clase-B. Los antibióticos de β -lactama incluyen penicilina, antibióticos tales como piperacilina, amoxicilina, ticarcilina, bencilpenicilinas, ampicilina, sulbencilina, otras penicilinas conocidas y cefalosporinas tales como cefatrizina, cefaloridina, cefalotina, cefalozina, cefalexina, cefradina, otras cefalosporinas conocidas, aztreonam y latamoxef (Moxalactama). Los compuestos más preferidos de esta presente invención se usan con piperacilina y amoxicilina que tienen un amplio espectro de actividad contra patógenos Gram positivos y Gram negativos.

La administración de los compuestos de la presente invención se puede proveer en conjunción con administración previa, simultánea o subsecuente de un antibiótico de β -lactama ("co-administración"). Por "proveer" se entiende que incluye administración directa así como en vivo, e.g., pro-fármacos. Cuando los compuestos de la presente invención son co-administrados con un antibiótico de β -lactama, la relación de la cantidad del compuesto a la cantidad de antibiótico de β -lactama puede variar en un amplio rango. La relación de antibiótico de β -lactama a inhibidor de β -lactamasa puede variar de 1:1 a 100:1. Preferiblemente, la relación de antibiótico de β -lactama a inhibidor de β -lactamasa es de menos de 10:1. La composición de la presente invención puede ser una forma adecuada para administración oral (PO), intravenosa (IV) o tópica. Las composiciones de la invención pueden ser en forma de tabletas, cápsulas, cremas, jarabes, suspensiones, soluciones estériles adecuadas para inyección o infusión. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención son co-administrados con piperacilina intravenosamente, o amoxicilina oralmente o intravenosamente.

Determinación del IC₅₀ para el Inhibidor de Penem

La actividad inhibidora de los inhibidores de penem se determinó espectrofotométricamente como se describe en Bush *et al.*, [Bush, K., Macalintal, C., Rasmussen, B. A., Lee, V. and Yang, Y. *Antimicrobial Agents*

and Chemotherapy 1993, 37, 851]. Se usaron en el ensayo β -lactamasas clase A TEM-1, purificadas homogéneamente, de *E. coli* y Imi-a de *Enterobactere cloacae*, enzima CcrA clase B de *Bacteroides fragilis*, y enzima AmpC clase C de *Enterobacter cloaca*. Las concentraciones de enzima de TEM-1, Imi-1, CcrA y AmpC fueron 4.3, 7.1, 1.2 y 2.1 nM, respectivamente. Se prepararon un amplio rango de concentraciones de inhibidor en PO₄ 50 m, pH 7.0 para incluir los posibles valores de IC₅₀. El sustrato usado para iniciar la reacción de enzima fue nitrocefina a 50 μ g/ml en el mismo amortiguador que el inhibidor. Inicialmente la enzima y el inhibidor (20 μ l de cada uno) fueron preincubados por 10 minutos a 25°C antes de la adición de un volumen de 160 μ l de nitrocefina. Las velocidades iniciales de hidrólisis fueron monitoreadas por 5 minutos a 495 nm, usando un Dispositivo Molecular Spectra Max 250 con protocolo cinético del SoftMax Program. Las lecturas del Spectra Max 250 fueron exportadas y transferidas a Microsoft Excel. El porcentaje de inhibición de cada concentración de inhibidor se calculó con base en la actividad de la enzima de control. La concentración de inhibidor que produjo una reducción del 50% en la actividad enzimática (IC₅₀) se determinó gráficamente.

Tabla 1

Datos de Inhibición de β -lactamasa

Compuesto	IC ₅₀ (Nm)			
	<u>Clase A</u>		<u>Clase B</u>	<u>Clase C</u>
	TEM-1	Imi	Ccr	AmpC
Ejemplo 1	10	160	350	1.4
Ejemplo 2	18	180	250	2.4
Ejemplo 3	5.6	22	74	3.2
Ejemplo 4	6	90	900	2.1
Ejemplo 5	1.4	72	240	2.1
Ejemplo 6	2.5	210	350	1.2
Ejemplo 7	2.6	106	103	1.1
Ejemplo 8	2.4	15	450	1.4
Ejemplo 9	3.5	3600	220	4.5
Ejemplo 10	48	35	140	5.8
Ejemplo 11	1.4	78	62	3.6

Ejemplo 12	2.6	6.4	42	.28
Ejemplo 13	8.7	102	228	1.6
Ejemplo 14	8.1	270	370	2.4
Ejemplo 15	2.8	100	200	1.5
Ejemplo 16	4.5	70	130	9.5
Ejemplo 17	ND	ND	ND	ND
Ejemplo 18	ND	ND	ND	ND
Ejemplo 19	1.9	33	215	0.62
Ejemplo 20	ND	ND	ND	ND
Ejemplo 21	11	580	210	3.7
Ejemplo 22	ND	ND	ND	ND
Ejemplo 23	ND	ND	ND	ND
Ejemplo 24	ND	ND	ND	ND
Ejemplo 25	ND	ND	ND	ND
Ejemplo 26	48	63	420	10
Ejemplo 27	12	33	180	3
Ejemplo 28	3.2	90	110	5.7
Ejemplo 29	15	300	240	18
Ejemplo 30	46	200	97	9.3
Ejemplo 31	4.3	140	130	4
Ejemplo 32	2.6	110	180	5.6
Ejemplo 33	10	360	160	140
ND = No determinado				

Ensayo de susceptibilidad antimicrobiana. Las actividades in vitro de los antibióticos se determinaron mediante el método de dilución de microcaldo, como lo recomienda el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). (NCCLS. 2000. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standards: M7-A5, vol. 19. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, POA). Se usó caldo Mueller-Hinton II (MHBII) (BBL Cockeysville, MD), para el procedimiento de prueba. Placas microtituladoras que contenían 50 µl por agujero de 2 diluciones seriales de piperacilina combinada con una cantidad constante (4 ug/ml) de un inhibidor de β-lactamasa (concentración final)

157

fueron inoculadas con 50 µl de inóculo para producir la densidad apropiada (10^5 CFU/ml) en 100 µl. Las placas fueron incubadas por 18-22 horas a 35°C al aire del ambiente. La concentración inhibidora mínima (MIC) para todos los aislados se definió como la concentración más baja de agente microbial que inhibe completamente el crecimiento del organismo según se detecta mediante a simple vista. Los datos de MIC obtenidos mediante el procedimiento descrito anteriormente están listados en la Tabla 2.

160

TABLA 2

Concentración Inhibidora Mínima (µg/ml) Datos 35°C por 18 horas

~~Ejemplo~~	E Coli GC2844	E Coli GC2847 (TEM 1)	E Coli GC2920 (IRT 2)	E Coli GC 2894 (Ampc)	E Cloacae GC1477 (Ampc)	P aeruginos GC1764 (Ampc)	S Marces cens GC1781 Sme-1 + Ampc	E Coli GC2203	S aureus GC2216
1	2	2	2	1	4	8	0 5	2	<0 06
2	2	16	2	1	64	16	2	1	<0 06
3	2	4	1	2	16	8	1	1	<0 06
4	2	4	2	4	32	8	0 5	2	<0 06
5	2	4	2	2	16	1	0 5	2	<0 06
6	1	2	0 25	16	16	16	1	0 25	<0 06
7	2	4	2	4	32	16	0 5	1	<0 06
8	2	8	2	2	64	32	0 5	1	<0 06
9	1	64	2	>64	>64	>64	8	1	0 5
10	2	>64	2	32	>64	64	4	1	<0 06
11	1	8	1	4	32	16	1	1	<0 06
12	2	4	4	4	32	64	1	2	<0 06

13	2	8	2	8	32	2	4	2	ND
14	2	8	2	8	32	4	2	2	ND
15	2	4	2	2	16	4	1	2	0.05
16	2	64	2	32	>64	32	1	4	0.05
17	2	64	4	>64	>64	32	8	2	ND
18	2	>64	4	>64	>64	64	4	4	ND
19	2	8	2	4	32	1	8	2	.08
20	4	>64	4	32	>64	32	2	2	ND
21	2	>64	4	32	>64	64	2	2	ND
22	2	16	4	64	>64	64	4	2	ND
23	2	64	2	>64	>64	64	4	2	ND
24	2	64	4	>64	>64	64	8	4	ND
25	2	64	4	>64	64	64	8	4	ND
26	2	8	2	16	32	8	2	4	ND
27	2	>64	4	64	>64	64	>64	2	ND
28	2	64	4	32	>64	64	2	2	ND
29	2	64	4	32	>64	64	2	64	ND
30	2	64	8	32	>64	1	32	2	ND
31	2	32	2	16	64	32	2	4	ND

Protección Antibacterial In Vivo

MATERIALES:

ANIMALES:

Cepa CD-1 de ratones hembra, aproximadamente 18-22 gramos, se recibieron de Charles River Laboratories, y se dejaron en cuarentena 7 días antes de usar. Además, los ratones pueden ser neutropénicos usando citoxano para estudios particulares.

INFECCIONES:

En el experimento se usan aislados clínicos que han sido adaptados para producir infección en ratones, incluyendo infecciones con cepas de *E. coli*, *K. Pneumoniae*, *M. morganii*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *C. freundii*, staphylococci, streptococci, *P. earuginosa* y *M. gonorrhoeae*.

PREPARACION: Los animales fueron albergados (housed) de a cinco en una jaula con acceso libre para alimento y agua, según las indicaciones NIH.

PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Los ratones son expuestos mediante la inyección de 0.5 ml intraperitonealmente, o 0.05 ml intranasalmente de un inóculo de bacterial predeterminado suspendido en caldo, solución salina o mucina gástrica de hog (complementada con hemoglobina de bovino seca para *N. gonorrhoeae*). El inóculo bacterial es equivalente a 10-100 LD₅₀s de la cepa de infección específica, y producirá la muerte de los animales de control no tratados en 7 días: "Bacterial Virulence in Mice". Las dosis antibacteriales (concentración de dosis preparada por dos diluciones seriales del antibiótico) se disuelven o suspenden en 0.2% de agar acuoso o metocel, se administra oralmente, subcutáneamente o intravenosamente, una solución salina amortiguada con fosfato o un adyuvante, de la siguiente forma:

a) Oralmente o subcutáneamente: volumen de dosis de 0.5 ml administrada ½ hr después de la infección. Se puede administrar una segunda dosis 3 hr

después de la infección para el tratamiento de infecciones con organismos más virulentos.

b) Intravenosamente: Volumen de dosis de 0.2 ml, administrada $\frac{1}{2}$ hr después de la infección. Para el tratamiento de infecciones con organismos más virulentos, se pueden administrar más dosis, hasta 48 hr. (la dosis intravenosa no excederá las 3 dosis/período de 24 hr.).

c) Pretratamiento Oral: En circunstancias especiales el pH del estómago necesita ser ajustado con el fin de aumentar la estabilidad gástrica del antibiótico. Para este fin se administra oralmente 0.5 ml de solución salina amortiguada con fosfato (pH 7.8, 0.06M) (o adyuvante aprobado específico), $\frac{1}{2}$ hr después de la infección, seguido a los 5 minutos de 0.5 ml de antibiótico (también oralmente), contenido en solución salina amortiguada con fosfato (pH 7.8, 0.06M).

ESPECIES ANIMALES

Una explicación detallada según el número de animales necesaria para la determinación de la eficacia in vivo es como sigue:

A) Los nuevos antibióticos son probados en cinco niveles deferentes de dosis con 5 ratones por nivel de dosis en cada una de las rutas de administración (oral, subcutánea e intravenosa). Inicialmente, las tres rutas de administración se deben investigar para determinar si la droga es absorbida oralmente y/o cual es la ruta más efectiva. Esto requeriría 25 ratones/ruta, con 3 rutas/antibiótico, o 75 ratones por compuesto nuevo probado. Se probarán de uno a dos antibióticos nuevos por experimento (75 – 150 ratones).

B) La efectividad de los compuestos nuevos se debe comparar con la de un estándar, o antibiótico de efectividad conocida. Los antibióticos conocidos o probados previamente son probados en cinco niveles de dosis con 5 ratones por nivel de dosis, mediante una ruta de administración simple, para un total de 25 ratones/antibiótico. Usualmente se probarán de 3 – 6 antibióticos por experimento. (75 – 150 ratones).

c) **Controles no tratados** – En cada una de las pruebas anteriores los animales no tratados son infectados con 3 concentraciones diferentes de inóculos bacteriales con 10 ratones por concentración (total de 30 ratones en cada una de las pruebas). Estos controles no tratados se usan para determinar y mantener el nivel de infección entre 10 – 100 LD50s, como se requiere para la comparación y validez de pruebas.

DETERMINACION DE LOS EFECTOS PROTECTORES DE AGENTES ANTIBACTERIALES:

Los efectos protectores del (los) agente(s) bacterial(es) se miden mediante la supervivencia de los no tratados infectados comparado con los animales tratados. Para esta determinación los animales fueron observados por 7 días después del tratamiento. Se toma un censo de sobrevivientes dos veces al día y al tiempo de muerte, y los animales moribundos son removidos. La relación de supervivencia a los 7 días de tres pruebas separadas son recolectadas para la estimación de la dosis media efectiva (ED50) mediante un programa computarizado de análisis probit (Cleeland, R. y E. Squires 1991. Evaluation of New Antimicrobials in Vitro and in Experimental Animal Infections. In Antibiotics in Laboratory Medicine", 3 ed., editado por Victor Lorina. Williams and Wilkins Baltimore, Maryland, pp. 752-783). La prueba se realiza tres veces en días separados para proveer un número de animales válido estadísticamente, y para minimizar la variación en los resultados de las pruebas con base en un día a otro, y en una prueba a otra.

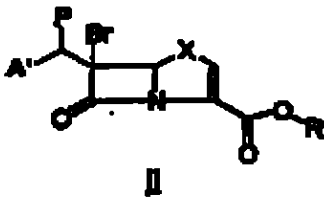
TABLA 3

Ejemplo	ED₅₀ mg/kg	Relación de Inhibidor de Piperacilina
1	32-64	2:1
2	>64	2:1
3	32-64	4:1
4	32-64	2:1
5	19-5	4:1
6	NT	
7	137	4:1

164

8	16-64	4:1
9	NT	
10	55.6	4:1
11	NT	
12	50	4:1
13	ND	
14	>64	
15	25	
16	ND	
17	ND	
18	ND	
19	ND	
20	ND	
21	ND	
22	ND	
23	ND	
24	ND	
25	ND	
26	ND	
27	ND	
28	ND	
29	ND	
30	ND	
31	ND	
32	ND	
33	ND	

Esta invención también provee un proceso para la preparación de los compuestos de formula general I, cuyo proceso comprende someter un compuesto de formula II a eliminación reductiva:

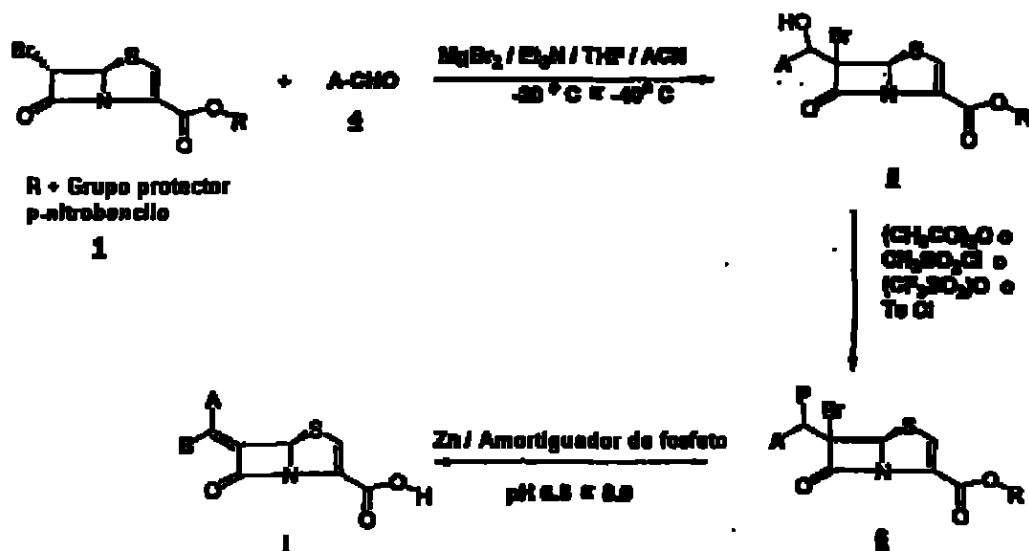


167

en donde A' es A o B como se definió anteriormente, X es O o S, P es un grupo éster saliente (e.g., un acetato, mesilato, triflato o tosilato) y R es un grupo protector, seguido de, si es necesario, la remoción del grupo protector, para dar un compuesto de formula I, en donde R₅ es hidrógeno; y si se desea, convertirlo a una sal farmacéuticamente aceptable o a un éster en donde R₅ es alquiloC1-C6, cicloalquiloC5-C6, o CHR3OCOalquiloC1-C6.

Por ejemplo, los compuestos de formula general I se pueden preparar mediante una forma nueva, ligera y simple, por medio de la condensación de un aldehído apropiadamente sustituido 4, con un derivado 6-bromo-penem de estructura 1 (Esquema 1) en presencia de MgBr₂ anhidro o MgBr₂ eterato y una base como trietilamina, DMAP o DBU, preferiblemente de -20°C a -40°C. El producto aldol intermediario 5 se puede funcionalizar con cloruros ácidos o anhídros a un acetato, triflato o tosilato 6. El compuesto 6 se puede convertir fácilmente en el producto deseado mediante un proceso de eliminación reductiva usando un metal, como zinc activado y amortiguador de fosfato de 20°C a 35°C a un pH de 6.5 a 8.0. Si el grupo protector en el oxígeno del carboxilato es un sustituyentes *para*-nitrobencilo, entonces la eliminación reductiva y la desprotección se pueden lograr mediante un solo paso. Sin embargo, si el grupo protector es diferente a un sustituyente de *para*-nitrobencilo, se puede seguir un procedimiento de dos pasos dependiendo de la naturaleza del grupo protector.

ESQUEMA 1



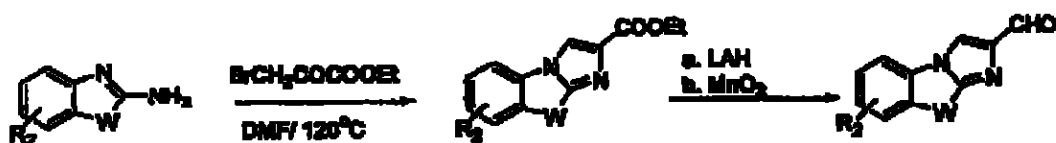
P = O-acetato ; O-mesilato; O-triflato; O-tosilato; Ts = Tosilato.

En un procedimiento alternativo, el intermediario 6 puede ser hidrogenado a presión de 2.72×10^5 Pa (40 psi) en presencia de Pd/C al 10%. El producto puede ser aislado como un ácido libre o como una sal de metal alcalino. El procedimiento de dos pasos mencionado anteriormente se puede realizar en un paso llevando a cabo el proceso entero sin aislar el intermediario 6. Este es un procedimiento muy general, relativamente simple y eficiente en términos de rendimiento y factibilidad económica. Este procedimiento se puede adoptar a una síntesis a gran escala y es apropiado para una variedad de aldehídos. La reacción de condensación de aldol mencionada anteriormente es muy versátil y se puede aplicar a cualquier derivado de bromopenem, en donde el grupo carboxi es protegido con una mitad diferente de 4-nitrobencilo. Ejemplos de otros grupos protectores incluyen bencilo, derivado de para-metoxi bencilo, bencilhidril, trítalo, alquilo y derivados de alilo. Sin embargo, cuando el grupo protector es diferente del grupo 4-nitrobencilo, se necesita realizar un paso de desprotección separado después del procedimiento de eliminación reductiva. La química involucrada en el paso de desprotección es bien conocida por los expertos en la técnica.

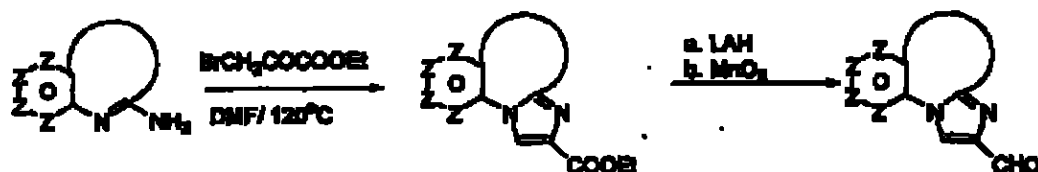
Los aldehídos 4 requeridos para las transformaciones mencionadas anteriormente se pueden preparar a partir de sus respectivos derivados de alcohol, mediante la oxidación de MnO_2 , o mediante la oxidación de Swern. En algunos casos, la funcionalidad aldehído requerida se puede introducir directamente en la mitad heterocíclica mediante una reacción Vilsmier Haack usando DMF/ $POCl_3$. Los aldehídos requeridos para la presente investigación se pueden preparar como se describe en los Esquemas 2 a 8. Este procedimiento se puede adoptar a cualquier sistema en donde hay una funcionalidad amino adyacente al sistema $-N=$. Por ejemplo, el aldehído requerido para sintetizar el compuesto del Ejemplo 12 se preparó partiendo de 2-aminofenil acetonitrilo (Esquema 6).

167

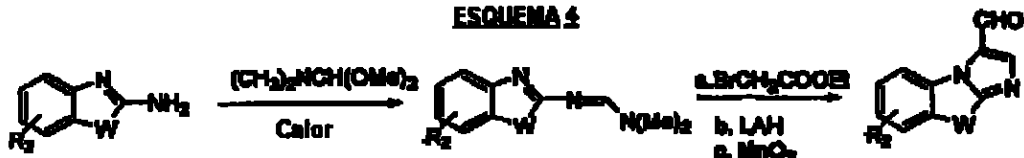
ESQUEMA 2



ESQUEMA 3



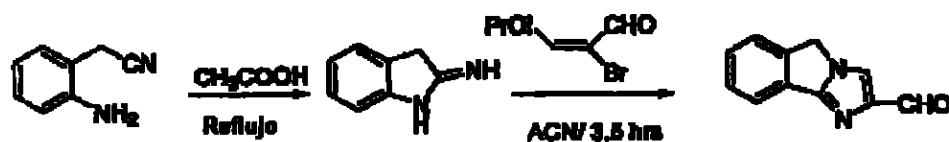
ESQUEMA 4



ESQUEMA 5

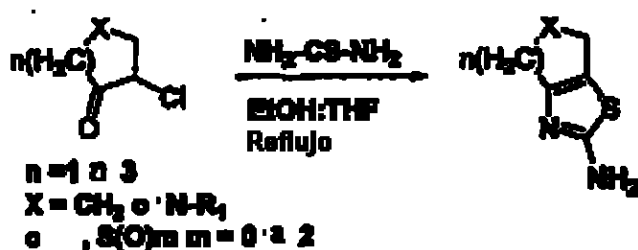


ESQUEMA 6



Los sistemas de anillo triazol 2-amino- condensados (ejemplificados con la preparación de etil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxilato, Ejemplo 6) se pueden preparar mediante la reacción de α -halo cetonas cíclicas sin tiourea. Esquema 7).

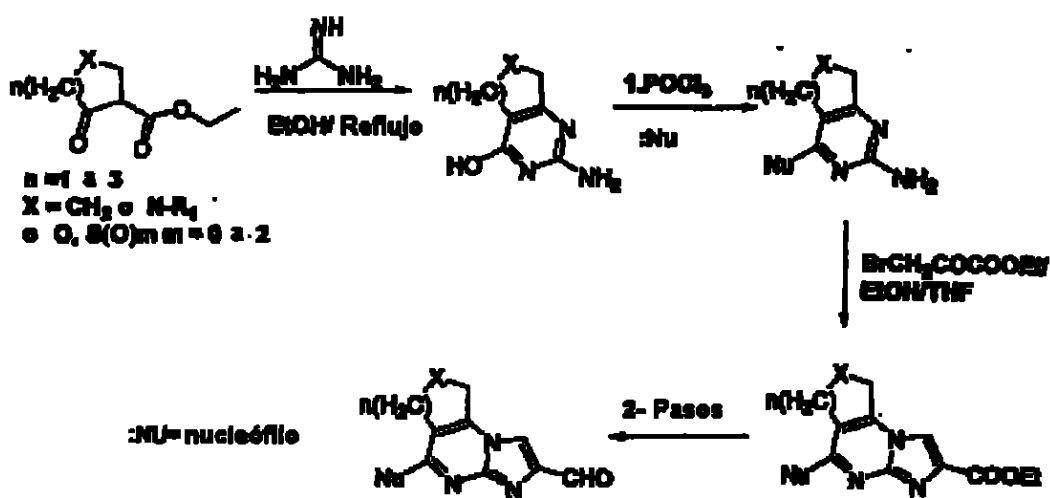
Esquema 7



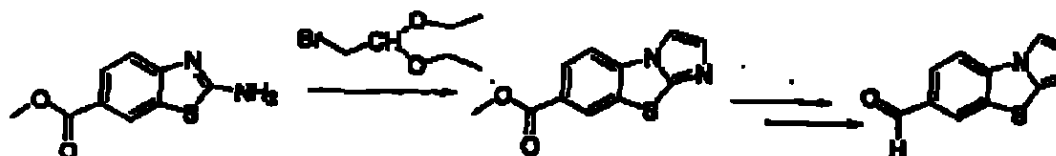
770

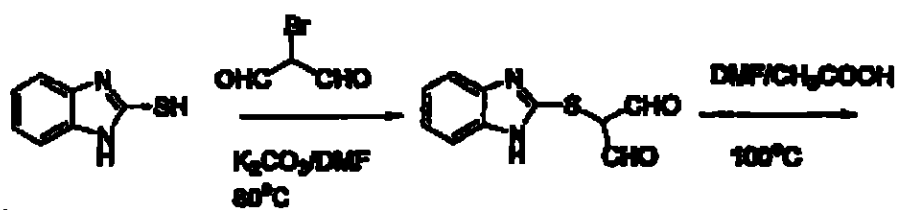
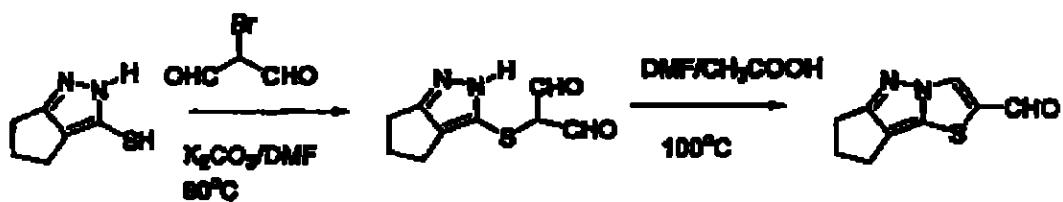
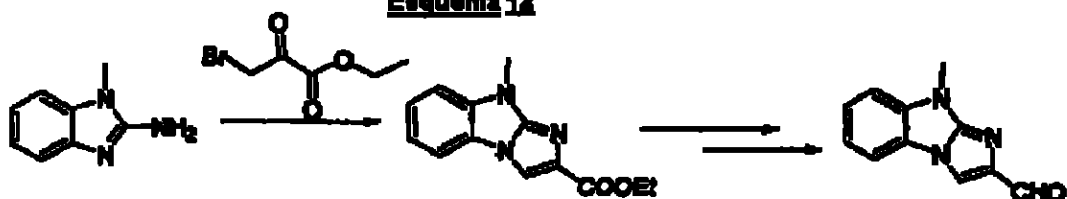
El aldehído requerido para preparar el Ejemplo 10 se puede sintetizar siguiendo el procedimiento indicado en el esquema 8. Este procedimiento se puede adoptar para preparar una variedad de sistemas de anillo pirimidinimidazol tricíclicos. Los otros ejemplos listados aquí, ejemplos 13 a 33, fueron preparados mediante la ruta listada en los esquemas 9 a 16.

Esquema 8

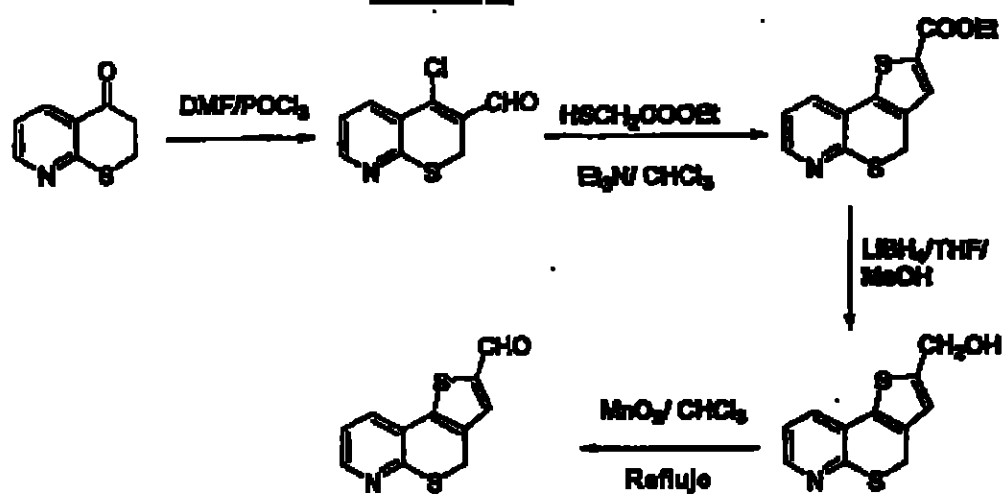
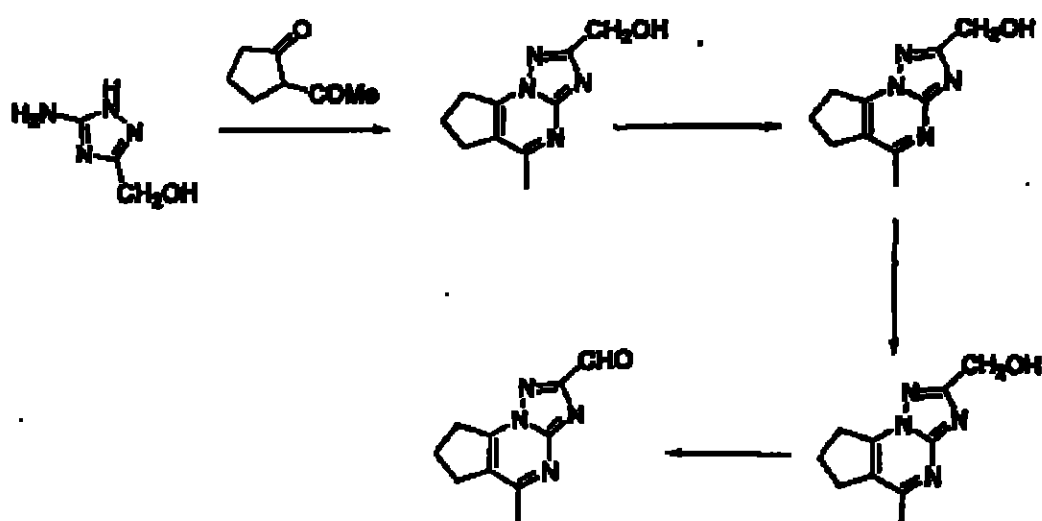


Esquema 9



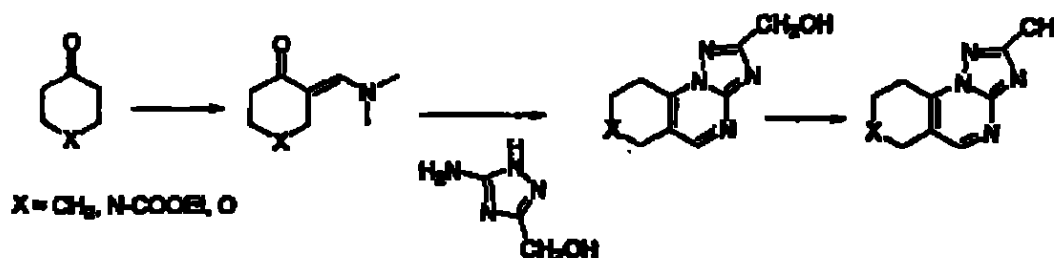
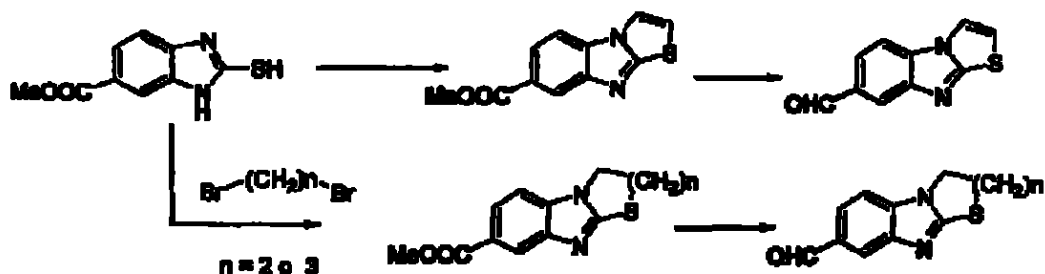
Esquema 10**Esquema 11****Esquema 12**

170

Esquema 13**Esquema 14**

173

171

Eschema 18**Eschema 19**

EXPERIMENTALES

Ejemplo 1

Preparación de Ácido (5R,6Z)-6-(imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Imidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-carboxilato de etilo

Se agregó etil bromopiruvato (9.8 g, 50 mmol) por gotas a una solución agitada de 2-aminobenzotiazol (7.5 g, 50 mmol) en DMF (100 ml) a temperatura ambiente. Después de la adición la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se enfrió rápidamente con agua enfriada con hielo. La capa acuosa fue neutralizada con NH_4OH , y el sólido separado fue filtrado. Se lavó bien con agua y se secó. El producto crudo obtenido fue tomado para el próximo paso sin purificación.

Sólido café: Rendimiento: 10 g, 81%; $M+H$ 248, pf 97°C.

174

172

Paso 2: Imidazo[2,1-b]benzotiazol-2-metanol

A una suspensión agitada de LiAlH_4 (2.0 g, exceso) en THF seco, se le agregó lentamente imidazo[2,1-b]benzotiazol-2-carboxilato de etilo (4.9 g, 20 mmol) en THF (100 ml) a 0°C . Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h, y se extinguió con $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ saturado. El sólido separado fue diluido con cloroformo/MeOH (3:1) y fue separado en un tapón de celita. La capa orgánica fue lavada una vez con NaCl saturado, y secada sobre MgSO_4 anhidro. Se filtró y concentró. El sólido café obtenido se tomó para el siguiente paso sin purificación. Rendimiento: 3.8 g, 93%; M+H 205, pf 131°C .

Paso 3: 2-formil-imidazo[2,1-b]benzotiazol

A una solución agitada de imidazo[2,1-b]benzotiazol-2-metanol (2.04 g, 10 mmol) en cloruro de metileno (200 ml) se le agregó MnO_2 activado (15 g, exceso). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 24 h y se filtró a través de un tapón de celita. La mezcla de reacción se concentró, y el producto fue purificado mediante cromatografía de columna de silica gel, eluyéndola con acetato de etilo al 75%; hexano. Sólido café; rendimiento: 800 mg, 40%; M+H 203.

Paso 4: 4-nitrobencil-6-[(acetiloxi)(imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato:

El 2-formil-imidazo[2,1-b]benzotiazol (444 mg, 2.2 mmol) y una solución en THF seco (20 mL) de 4-nitro-bencil éster de ácido (5R, 6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-carboxílico (772 mg, 2 mmol) fueron agregados sucesivamente a una solución en acetonitrilo seco (15 mL) de MgBr_2 anhidro:eterato (619 mg, 2.4 mmol) a una atmósfera de argón y temperatura ambiente. Después de enfriamiento a -20°C , se agregó Et_3N (2.0 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a -20°C , y se trató con anhídrido acético (1.04 mL) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 0°C y se agitó por 15 h a 0°C . La mezcla se diluyó con acetato

175

de etilo y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada a través de un tapón de celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo fue aplicado a una columna de silica gel, luego la columna fue eluida con acetato de etilo:hexano (1:1). Las fracciones recolectadas fueron concentradas a presión reducida, y la mezcla de diastereoisómeros se tomó para el siguiente paso. Sólido amorfo amarillo pálido; rendimiento: 850 mg, 67%; pf 69°C ; M+H 630.

Paso 5: ácido (5R, (6Z)-6-(imidazo[1,2-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 4-nitrobencil-6-[(acetiloxi)(imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato (500 mg, 0.79 mmol) se disolvió en THF (17 mL) y acetonitrilo (36 mL). Se agregó rápidamente polvo de Zn activado recientemente (5.2 g), con amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.5, 28 mL). El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada, enfriada a 3°C , y se le agregó NaOH 1N para ajustar el pH a 8.5. El filtrado fue lavado con acetato de etilo, y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada a alto vacío a 35°C para producir un precipitado amarillo. El precipitado se disolvió en acetonitrilo y se cargó en una columna de fase reversa HP-21. Este fue eluido con agua desionizada (2 L), y posteriormente con acetonitrilo 10%:agua. Rendimiento: (105 mg, 35%); como cristales amarillos; pf 233°C ; M+H 356.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6.51 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.47 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.54 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 8.06 (t, 1H), 8.62 (s, 1H).

Ejemplo 2

Preparación de ácido (5R, 6Z)-6-[(7-metoximidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: 7-metoximidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-carboxilato de etilo:

El 7-metoxiidimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-carboxilato de etilo se preparó según el procedimiento indicado en el Ejemplo 1, (Paso 1). Partiendo de 6-metoxi-2-amino benzotiazol (27 g, 0.15 mol) y bromopiruvato de etilo (39.9 gr, 0.2 mol), 24 g (43% rendimiento) de 7-metoxiidimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-carboxilato de etilo fueron aislados como un sólido café. (M+H) 277.

Paso 2: 7-metoxiimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-metanol

El 7-metoxiimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-metanol se preparó según el procedimiento indicado en el Ejemplo 1, (Paso 2). Partiendo de 7-metoxiidimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-carboxilato de etilo (12.5 g, 43.5 mmol) y solución de LiAlH₄ (43.5 ml, solución 0.5 M en THF), 4.0 g (40% rendimiento) del derivado de alcohol fueron aislados como un sólido café. (M+H) 235.

Paso 3: 2-formil-7-metoxiidimidazo[2,1-b]-benzotiazol:

El 2-formil-imidazo[2,1-b]-benzotiazol se preparó según el procedimiento indicado en el Ejemplo 1, (Paso 3). Partiendo de 7-metoxiidimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-metanol (4.0 g, 17 mmol) en cloruro de metileno/DMF (300 mL; 50 mL) y MnO₂ activado (12 g, exceso), 822 mg (21% rendimiento) del derivado de aldehído fueron aislados como un sólido café. (M+H) 233.

Paso 4: 4-nitrobencil-6-[(acetiloxi)(7-metoxiidimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato:

El 2-formil-7-metoxiidimidazo[2,1-b]-benzotiazol (822 mg, 3.5 mmol) y una solución en THF seco (40 mL) de 4-nitro-bencil éster de ácido (5R, 6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-carboxílico (1.364, 3.54 mmol) fueron agregados sucesivamente a una solución en acetonitrilo seco (15 mL) de MgBr₂ anhidro:eterato (1.3 g, 5 mmol) a una atmósfera de argón y temperatura ambiente. Después de enfriamiento a -20°C, se agregó Et₃N (2.0 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja

175

para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a -20°C , y se trató con anhídrido acético (1.04 mL) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 0°C , y se agitó por 15 h a 0°C . La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada a través de un tapón de celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo fue aplicado a una columna de silica gel, luego la columna fue eluida con acetato de etilo:hexano (1:1). Las fracciones recolectadas fueron concentradas a presión reducida, y la mezcla de diastereoisómeros se tomó para el siguiente paso. Sólido amorfo amarillo pálido; rendimiento: 2.24 g, 95%; $\text{M}+\text{H}$ 660.

Paso 5: ácido (5R), (6Z)-6-[(7-metoximidazo[1,2-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetilén)]-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 4-nitrobencil-6-[(acetiloxi)(7-metoxiimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato (659 mg, 1.00 mmol) se disolvió en THF (17 mL) y acetonitrilo (36 mL). Se agregó rápidamente polvo de Zn activado recientemente (5.2 g), con amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.5, 28 mL). El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada, enfriada a 3°C , y se le agregó NaOH 1N para ajustar el pH a 8.5. El filtrado fue lavado con acetato de etilo, y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada a alto vacío a 35°C para producir un precipitado amarillo. El precipitado fue filtrado y lavado con H_2O , MeCN, acetona para dar el compuesto del título. Rendimiento: 68 mg, 23%); como cristales amarillos; pf 284°C ; $\text{M}+\text{H}$ 386.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.89 (s, 3H), 6.58 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.2 (dd, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.75 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz), 8.03 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H).

178

125

Ejemplo 3

Preparación de ácido (5R, 6Z)-6-[(7-cloroimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: 7-cloroimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-carboxilato de etilo:

El 7-cloroimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-carboxilato de etilo se preparó según el procedimiento indicado en el Ejemplo 1, (Paso 1). Partiendo de 6-cloro-2-amino benzotiazol (9.2 g, 50 mmol) y bromopiruvato de etilo (11.6 gr, 60 mmol), 8.5 g (60% rendimiento) de 7-cloroimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-carboxilato de etilo fueron aislados como un sólido café. (M+H) 281.

Paso 2: 7-cloroimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-metanol:

El 7-cloroimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-metanol se preparó según el procedimiento indicado en el Ejemplo 1, (Paso 2). Partiendo de 7-cloroimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-carboxilato de etilo (9.0 g, 32.1 mmol) y LiAlH_4 (4.0 g, exceso), 5.5 g (72% rendimiento) del derivado de alcohol fueron aislados como un sólido café. Pf 166 °C (M+H) 239.

Paso 3: 2-formil-7-cloroimidazo[2,1-b]-benzotiazol:

El 2-formil-7-cloroimidazo[2,1-b]-benzotiazol se preparó según el procedimiento indicado en el Ejemplo 1, (Paso 3). Partiendo de 7-cloroimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-metanol (4.0 g, 16.8 mmol) en cloruro de metileno/MeOH (300 mL; 50 mL) y MnO_2 activado (20 g, exceso), 2.2 g (55% rendimiento) del derivado de aldehído fueron aislados como un sólido café. (M+H) 236.

Paso 4: 4-nitrobenzil-6-[(acetiloxi)(7-cloroimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato:

El 2-formil-7-cloroimidazo[2,1-b]-benzotiazol (270 mg, 1.14 mmol) y una solución en THF seco (20 mL) de 4-nitro-bencil éster de ácido (5R, 6S)-6-

174

177

bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (500 mg, 1.14 mmol) fueron agregados sucesivamente a una solución en acetonitrilo seco (15 mL) de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{O}(\text{Et})_2$ (390 mg, 1.5 mmol) a una atmósfera de argón y temperatura ambiente. Después de enfriamiento a -20°C , se agregó Et_3N (2.0 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a -20°C , y se trató con anhídrido acético (1.04 mL) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 0°C , y se agitó por 15 h a 0°C . La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada a través de un tapón de celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de silica gel, luego la columna fue eluida con acetato de etilo:hexano (1:1). Las fracciones recolectadas fueron concentradas a presión reducida, y la mezcla de diastereoisómeros se tomó para el siguiente paso. Sólido amorfo amarillo pálido; rendimiento: 495 mg, 65%; M+H 665.

Paso 5: ácido (5R), (6Z)-6-[(7-cloroimidazo[1,2-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetil)]-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 4-nitrobencil-6-[(acetiloxi)(7-cloroimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato (450 mg, 0.67 mmol) se disolvió en THF (20 mL) y acetonitrilo (10 mL). Se agregó rápidamente polvo de Zn activado recientemente (5.2 g), con amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.5, 28 mL). El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada, enfriada a 3°C , y se le agregó NaOH 1N para ajustar el pH a 8.5. El filtrado fue lavado con acetato de etilo, y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada a alto vacío a 35°C para producir un precipitado amarillo. El producto fue purificado mediante cromatografía de columna de fase reversa de resina HP21. Inicialmente la columna fue eluida con agua desionizada (2 L) y posteriormente con acetonitrilo 20%: agua. Las fracciones que contenían el producto fueron recolectadas y concentradas a presión reducida y temperatura ambiente. El sólido amarillo fue lavado con acetona, filtrado y

180

178

secado. Rendimiento: 80 mg, 18%; como cristales amarillos; pf 240°C; (M+H+Na) 412.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 6.6 (s, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.6 (s, 1H).

Ejemplo 4

Preparación de ácido (5R, 6Z)-6-imidazo[1,2-a]quinolin-2-ilmetilen-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Imidazo[1,2-a]quinolin-2-carboxaldehído

El imidazo[1,2-a]quinolin-2-carboxaldehído se preparó mediante el método Westwood and colaboradores (*J. Med. Chem.* 1988, 31, 1098-1115).

Paso 1: 4-nitrobencil éster de ácido (5R, 6RS)-6-[(RS)-acetoxilimidazo[1,2-a]quinolin-2-ilmetil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2 carboxílico:

El imidazo[1,2-a]quinolin-2-carboxaldehído (1.09 g) y solución en THF seco (75.5 mL) de 4-nitro-bencil éster de ácido (5R, 6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-eno carboxílico (2.22 g) se adicionaron sucesivamente a solución en acetonitrilo seco (75.5 mL) de MgBr_2 anhidro (2.5 g) a atmósfera de argón y temperatura ambiente. Después de enfriamiento a -20°C , se agregó Et_3N (1.85 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a -20°C , y se trató con anhídrido acético (1.04 mL) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 0°C , y se agitó por 15 h a 0°C . La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada a través de un tapón de celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo fue aplicado a una columna de silica gel, luego la columna fue eluida con CHCl_3 -acetona (1/0 ~ 95/5). Las fracciones recolectadas fueron concentradas a presión reducida seguida de

184

179

la recristalización desde $\text{CHCl}_3\text{-Et}_2\text{O}$ para dar el compuesto del título como un isómero. (cristales amarillo pálido, rendimiento: 1.3 g, 38%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.37 (s, 3H), 5.29 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz), 5.45 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz), 6.22 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.46 ~ 7.52 (m, 3H), 7.56 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 7.62 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.64 ~ 7.69 (m, 1H), 7.83 (dd, 1H, $J = 1.1, 7.9$ Hz), 7.93 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.99 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz).

Paso 2: ácido (5R), (6Z)-6-imidazo[1,2-a]quinolin-2-ilmetilen-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 4-nitrobencil éster de ácido (5R, 6RS)-6-[(RS)-acetoxiimidazo[1,2-a]quinolin-2-ilmetil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (1.3 g) se disolvió en THF (17 mL) y acetonitrilo (36 mL). Se agregó rápidamente polvo de Zn activado recientemente (5.2 g), con amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.5, 28 mL). El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada, enfriada a 3°C , y se le agregó NaOH 1N para ajustar el pH a 8.5. El filtrado fue lavado con acetato de etilo, y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada a alto vacío a 35°C para producir un precipitado amarillo. El precipitado fue filtrado y lavado con H_2O , acetonitrilo y acetona para dar el compuesto del título, rendimiento 297 mg, 38%; como cristales amarillos; pf 205°C .

^1H NMR (D_2O) δ 6.19 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.96 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz), 7.32 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz), 7.33 (s, 1H), 7.44 ~ 7.57 (m, 4H).

Ejemplo 5

Preparación de ácido (5R), (6Z)-6-(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

182

Paso 1: Preparación de 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carboxilato de etilo.

Una mezcla de 2-clorociclopentanona (11.8 g, 100 mmol) y tiourea (83.0 g, 101 mmol) se sometió a reflujo en etanol:THF (1:2) por 16 hrs. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y el sólido blanco separado fue filtrado. (9.0 g separados). Este se disolvió en etanol anhidro (100 ml) y metóxido de sodio (2.7 g, 51 mmol). A esto se le agregó bromopiruvato de etilo (10.0 g) y se agitó a temperatura ambiente por 2 hrs. Luego se sometió a reflujo por 48 hrs. Al final la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo fue extraído con cloroformo y fue lavado bien con agua. El producto fue purificado mediante cromatografía de columna de silica gel eluyendo con acetato de etilo 50%:hexano. Semisólido rojo; rendimiento: 3.0 g; M+H 237.

El éster fue reducido con LiAlH_4 , y el alcohol resultante fue oxidado con MnO_2 activado. El aldehído obtenido fue tomado para el siguiente paso.

Paso 3: Preparación de 4-nitrobencil-(5R)-6-(acetoxi)(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato:

El 2-formil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol (600mg, 3.1 mmol) y la solución en THF seco (20 mL) de 4-nitro-bencil éster de ácido (5R, 6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (1.2 g, 3 mmol) se agregaron sucesivamente a la solución en acetonitrilo seco (15 mL) de MgBr_2 anhidro: $\text{O}(\text{Et})_2$ (1.2 g, 3.0 mmol) a atmósfera de argón y temperatura ambiente. Después de enfriamiento a -20°C , se agregó Et_3N (2.0 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a -20°C , y se trató con anhídrido acético (1.04 mL) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 0°C , y se agitó por 15 h a 0°C . La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada a través de un tapón de celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de silica gel, luego la columna fue eluida con

[81

acetato de etilo:hexano (1:1). Las fracciones recolectadas fueron concentradas a presión reducida y la mezcla de diastereoisómeros se tomó para el siguiente paso. Sólido amorfo amarillo pálido; rendimiento: 850 mg, 45%; M+H 620.

Paso 4: Preparación de ácido (5R),(6Z)-6-(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 4-nitrobenzilo-(5R)-6-[(acetoxi)(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato (850 mg, 1.37 mmol) se disolvió en THF (20 mL) y acetonitrilo (10 mL). Se agregó rápidamente polvo de Zn activado recientemente (5.2 g), con amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.5, 28 mL). El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada, enfriada a 3°C, y se le agregó NaOH 1N para ajustar el pH a 8.5. El filtrado fue lavado con acetato de etilo, y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada a alto vacío a 35°C para producir un precipitado amarillo. El producto fue purificado mediante cromatografía de columna de fase reversa resina HP21. Inicialmente la columna fue eluida con agua desionizada (2 L) y posteriormente con acetonitrilo 10%:agua. Las fracciones que contenían el producto fueron recolectadas y concentradas a presión reducida a temperatura ambiente. El sólido amarillo fue lavado con acetona, filtrado y secado. Rendimiento 138 mg, 29%; como cristales amarillos; pf 192 °C. (M+H+Na) 367. ¹H NMR (DMS-d₆) δ 2.51 (m, 4H), 3.01 (m, 2H), 8.2 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.4 (s, 1H).

Ejemplo 6

Preparación de sal sódica de ácido (5R),(6Z)-6-(imidazo[1,2-a]quinoxalin-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

184

182

Imidazo[1,2-a]quinoxalin-2-carboxaldehído

El imidazo[1,2-a]quinoxalin-2-carboxaldehído se preparó mediante el método Westwood and colaboradores (*J. Med. Chem.* 1998, 31, 1098-1115).

Paso 1: *p*-nitrobencil éster de ácido (5R, 6RS)-6-((RS)-acetoxi
imidazo[1,2-a]quinoxalin-2-ilmetil)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-
azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2 carboxílico:

Una solución en acetonitrilo seco (33 mL) de imidazo[1,2-a]quinoxalin-2-carboxaldehído (505 mg) se agregó a una solución en acetonitrilo seco (20 mL) de MgBr₂ (1.1 g) a atmósfera de argón y temperatura ambiente, y la mezcla se agitó por 10 min. Después de la adición de la solución en THF seco (25 mL) de 4-nitro-bencil éster de ácido (5R, 6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-eno carboxílico (931 mg), la mezcla fue enfriada a -20°C, y luego se agregó trietilamina (0.8 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó por 4 h a -20°C, y se trató con 4,4-dimetilamino piridina (58 mg) y anhídrido acético (0.44 mL) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 0°C, y se agitó por 16 h a 0°C. Se agregó solución acuosa de ácido cítrico al 10% (200 mL) a la mezcla de reacción, y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 100 mL). La capa orgánica fue lavada con agua, carbonato ácido de sodio saturado y salmuera, secada (MgSO₄) y filtrada. El filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna de sílica gel, eluida con CH₂Cl₂-acetona (50:1), y el compuesto del título se obtuvo como una mezcla diastereomérica (78:22, amorfo espumoso café pálido, 1.0 g, 68.9%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.07 (s, 0.66H), 2.38 (s, 2.34H), 5.30 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz), 5.45 (d, 0.78H, *J* = 13.5 Hz), 5.48 (d, 0.22H, *J* = 13.5 Hz), 6.24 (s, 0.78H), 6.46 (s, 0.22H), 6.63 (s, 0.22H), 7.18 (s, 0.78H), 7.50 (s, 0.78H), 7.52 (s, 0.22H), 7.61 (d, 1.56H, *J* = 8.7 Hz), 7.63 (d, 0.44H, *J* = 8.8 Hz), 7.64 - 7.67 (m, 1H), 7.68 - 7.67 (m, 1H), 7.68-7.73 (m, 1H), 7.92 - 7.95 (m, 1H), 8.08 (s, 0.78H), 8.13-8.16 (m, 1H), 8.24 (d, 1.56H, *J* = 8.7 Hz), 8.25 (d, 0.44H, *J* = 8.8 Hz), 8.33 (s, 0.22H), 9.05 (s, 0.78H), 9.09 (s, 0.22H).

185

183

Paso 2: sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-[(imidazo[1,2-a]quinoxalin-2-ilmetil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El *p*-nitrobencil éster de ácido (5R,6RS)-6-[(RS)-acetoxi imidazo[1,2-a]quinoxalin-2-ilmetil)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (951 mg) y Pd-C al 10% (50% húmedo, 477 mg) fueron agregados a una mezcla de THF (48 mL) y amortiguador de fosfato 0.5 mol/L (pH 6.5, 48 mL). La mezcla fue hidrogenada a 400 kPa a temperatura ambiente por 4 h. La solución fue filtrada y el Pd-C fue lavado con agua y *n*-butanol. La mezcla de reacción fue enfriada a 0°C, y se le agregó NaOH 1N para ajustar el pH a 8.5. La capa acuosa fue separada y luego la capa orgánica fue extraída con agua. La capa acuosa combinada fue concentrada hasta 57 g y aplicada cromatografía de columna de resina Diaion HP-21 (60 mL, Mitsubishi Kasei Co., Ltd.). Después de la adsorción, la columna fue eluida con agua y luego solución de acetonitrilo al 5, 10, 15 y 20%: agua (cada uno de 60 mL). Las fracciones combinadas fueron concentradas a alto vacío a 35°C, y liofilizadas para dar el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo, rendimiento 148 mg (26.1%), *mp* 300 °C (dec).

¹H NMR (D₂O) δ 5.92 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.11-7.22 (m, 3H), 7.25 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.50 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), IR (KBr) 3413, 1748, 1592, 1553 cm⁻¹; *λ*^{max}(H₂O) 340, 293, 237, 218 nm.

Ejemplo 7

Preparación de ácido (5R, 6Z)-6-[(7-metilimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: 7-metilimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-carboxilato de etilo:

El 7-metilimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-carboxilato de etilo se preparó según el procedimiento indicado en el Ejemplo 1, (Paso 1). Partiendo de 6-metil-2-amino benzotiazol (3.2 g, 20 mmol) y bromopiruvato de etilo (4.0 g, 20.4 mmol), 3.0 g (57% rendimiento) de 7-metilimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-carboxilato de etilo fueron aislados como un sólido café. (M+H) 261.

186

184

Paso 2: 2-formil-7-metilimidazo[2,1-b]-benztiazol:

A una solución agitada de 7-metilimidazo[2,1-b]-benztiazol-2-carboxilato de etilo (4.0 g, 15.38 mmol) en THF seco a -78°C , se le agregó DIBAL (solución 1M en tolueno) (16.0 ml, 16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C y se elevó la temperatura lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos y se extinguió con NH_4Cl saturado. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo, y se lavó bien con agua. La capa orgánica fue lavada y secada sobre MgSO_4 anhidro; filtrada y concentrada. El residuo fue purificado por cromatografía de columna de SiO_2 eluyendo con cloroformo:metanol (20:1). Sólido café; (M+H) 217; rendimiento: 800 mg (24%).

Paso 4: 4-nitro-bencil-6-[(acetiloxi)(7-metilimidazo[2,1-b][1,3]benztiazol-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato:

El 2-formil-7-metilimidazo[2,1-b]-benztiazol (432 mg, 2.0 mmol) y la solución en THF seco (20 mL) de 4-nitro-bencil éster de ácido (5R, 6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-carboxílico (772 mg, 2.0 mmol) fueron agregados sucesivamente a una solución en acetonitrilo seco (15 mL) de MgBr_2 anhidro: $\text{O}(\text{Et})_2$ (566 mg, 2.0 mmol) a una atmósfera de argón y temperatura ambiente. Después de enfriamiento a -20°C , se agregó Et_3N (2.0 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a -20°C , y se trató con anhídrido acético (1.04 mL) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 0°C , y se agitó por 15 h a 0°C . La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada a través de un tapón de celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de silica gel, luego la columna fue eluida con acetato de etilo:hexano (1:1). Las fracciones recolectadas fueron concentradas a presión reducida, y la mezcla de diastereoisómeros se tomó para el siguiente paso. Sólido amorfo amarillo pálido; rendimiento: 400 mg, 31%; M+H 645.

187

Paso 4: ácido (5R),(6Z)-6-[(7-metilimidazo[1,2-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico:

El 4-nitrobencil-6-[(acetiloxi)(7-metilimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato (350 mg, 0.54 mmol) se disolvió en THF (20 mL) y acetonitrilo (10 mL). Se agregó rápidamente polvo de Zn activado recientemente (5.2 g), con amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.5, 28 mL). El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada, enfriada a 3°C, y se le agregó NaOH 1N para ajustar el pH a 8.5. El filtrado fue lavado con acetato de etilo, y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada a alto vacío a 35°C para producir un precipitado amarillo. El producto fue purificado mediante cromatografía de columna de fase reversa resina HP21. Inicialmente la columna fue eluida con agua desionizada (2 L) y posteriormente con acetonitrilo 10%: agua. Las fracciones que contenían el producto fueron recolectadas y concentradas a presión reducida y temperatura ambiente. El sólido amarillo fue lavado con acetona, filtrado y secado. Rendimiento: 110 mg, 55%; como cristales amarillos; pf 178°C (Dec); (M+H+Na) 392.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.56 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.83 (s, 1H) 7.38 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.51 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).

Paso 4: ácido (5R), (6Z)-6-[(7-metilimidazo[1,2-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico
(Procedimiento B):

El 4-nitrobencil-6-[(acetiloxi)(7-metilimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato (350 mg, 0.54 mmol) se disolvió en THF (40 mL) y amortiguador de fosfato de pH 6.5 (40 ml), y se hidrogenó sobre Pd/C (10%, 200 mg) a una presión de 2.72 x 10⁵ Pa (40 psi) por 3 horas a temperatura ambiente. Al final, la mezcla de reacción fue filtrada a través de un tapón de celita y fue lavada con acetonitrilo. La mezcla de reacción fue concentrada hasta 40 ml y enfriada a 0°C, y el pH fue ajustado a 8.5 adicionando NaOH 1N. El producto fue

186

cargado directamente sobre cromatografía de columna de fase reversa con resina HP21. Inicialmente la columna fue eluida con agua desionizada (2 L) y posteriormente con acetonitrilo 10%: agua. Las fracciones fueron concentradas y el sólido amarillo fue lavado con acetona, filtrado y secado. Rendimiento: 110 mg, 55% como sólido amarillo.

Ejemplo 8

Preparación de sal sódica de ácido (6R),(6Z)-6-(4,5,6,7-tetrahidro-1,3a,3b,8-tetraaza-ciclopenta[*a*]inden-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-*a*]piridin-2-ilamina

La solución al 12.7% de HCl en etanol (5.35 mL) y Pd-C al 10% (50% húmedo) (2.5 g) fueron agregados a la mezcla de [1,2,4]triazol[1,5-*a*]piridin-2-ilamina (2.5 g) en etanol (72 mL). La mezcla de reacción fue hidrogenada a 400 KPa de H₂ por 3 días a temperatura ambiente. La mezcla fue filtrada y concentrada a presión reducida. El residuo fue tratado con solución de carbonato de potasio saturada, y fue extraída con cloroformo. La capa orgánica fue secada (Na₂SO₄) y concentrada a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo pálido (2.31 g, 90%).
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.88-1.94 (m, 2H), 1.98-2.05 (m, 2H), 2.77 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz), 3.95 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz), 4.09 (brs, 2H).

Paso 2: etil éster de ácido 4,5,6,7-tetrahidro-1,3a,3b,8-tetraaza-ciclopenta[*a*]inden-2-carboxílico:

Se agregó bromopiruvato de etilo (10.23 g) a la mezcla de 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-*a*]piridin-2-ilamina (5.8 g) en 1,2-dimetoxietano (320 mL). La mezcla de reacción se agitó por 5 horas a temperatura ambiente y se concentró hasta 100 mL a presión reducida. El precipitado fue obtenido mediante una adición de éter de dietilo (200 mL), seguido de filtración. El precipitado fue disuelto en etanol (175 mL) y se agitó por 20 horas a 110°C en un tubo revestido. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y concentrada a presión reducida. El residuo fue tratado con

187

187

solución saturada de carbonato de potasio, y extraído con cloroformo. La capa orgánica fue secada (Na_2SO_4) y concentrada a presión reducida. El residuo se aplicó a cromatografía de columna de sílica gel, luego se eluyó con acetato de etilo – metanol (1/1). El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo pálido (7.56 g, 77%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.42 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 2.14-2.25 (m, 4H), 3.11 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz), 4.37 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz), 4.41 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 7.57 (s, 1H).

Paso 3: 4,5,6,7-tetrahidro-1,3a,3b,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbaldehído:

Hidruro de diisobutilamonio 1.01 M en tolueno (1.06 mL) se agregó por gotas a la solución de etil éster de ácido 4,5,6,7-tetrahidro-1,3a,3b,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carboxílico (100 mg) en THF seco (5 mL) a -78°C a atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos a -78°C y se trató con etanol (1 mL ca.). La mezcla fue calentada a 0°C y se agitó por 1 h a 0°C . La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL), se trató con 0.5 mL de solución saturada de cloruro de amonio, y fue sonicada por 5 minutos ca. (hasta que se depositó un suficiente precipitado). La mezcla fue secada (Na_2SO_4) y filtrada a través de un tapón de celita. El filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo fue cristalizado de diclorometano y éter de dietilo para dar el compuesto del título (47.4 mg, 58%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.16-2.27 (m, 4H), 3.14 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz), 4.39 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz), 7.53 (s, 1H), 10.01 (s, 1H).

Paso 4: 4-nitro-bencil éster de ácido (5R,6RS)-6-((RS)-acetoxi-[4,5,6,7-tetrahidro-1,3a,3b,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-yl]metil)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 4,5,6,7-tetrahidro-1,3a,3b,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbaldehído (2.97 g) se agregó a la solución en acetonitrilo seco (110 mL) de MgBr_2 anhidro (4.45 g) a atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La solución en THF seco (110 mL) de 4-nitro-bencil éster de ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (2.97 g) se agregó a la mezcla de reacción, se enfrió a -20°C , y se agregó trietilamina (6.45 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una

7140

188

hoja para excluir la luz. Después que la mezcla se agitó por 2 h a -20°C , se agregó anhídrido acético (2.9 mL) en una porción. La mezcla de reacción fue calentada a 0°C y se agitó por 16.5 h a 0°C . La mezcla fue diluida con acetato de etilo, y lavada con H_2O y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada as través de un tapón de Celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo se aplicó a cromatografía de columna de sílica gel, eluida con acetato de etilo – *n*-hexano (3/1), y luego con acetato de etilo – metanol (5/1). El compuesto del título se obtuvo como un sólido amorfo amarillo (651.6 mg, 13%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.10-2.24 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 3.04-3.07 (m, 2H), 4.28-4.32 (m, 2H), 5.27 (d, 1H, $J = 13.7$ Hz), 5.43 (d, 1H, $J = 13.7$ Hz), 6.19 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.59-7.62 (m, 2H), 8.23-8.25 (m, 2H).

Paso 5: sal sódica de ácido (5R),(6Z)-6-(4,5,6,7-tetrahidro-1,3a,3b,8-tetraaza-ciclopenta[*a*]inden-2-ilmetil)-7-oxo-4-tia-1-azabíciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 4-nitro-bencil éster de ácido (5R,6RS)-6-((RS)-acetoxi-[4,5,6,7-tetrahidro-1,3a,3b,8-tetraaza-ciclopenta[*a*]inden-2-il]metil)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-bíciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (643.6 mg) se disolvió en THF (9 mL) y acetonitrilo (4.2 mL). Se agregó polvo de Zn activado recientemente (2.57 g), con amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.4, 13.2 mL). El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue enfriada a 3°C , y se le agregó solución acuosa de NaOH 1N para ajustar el pH a 7.5. La solución de reacción se mezcló con acetato de etilo, y se filtró a través de un tapón de celita. El tapón fue lavado con agua. La capa acuosa fue concentrada hasta 20 mL a alto vacío a 35°C . El concentrado se aplicó a cromatografía de columna de resina Diaion HP-21 (60 mL, Mitsubishi Kasei Co., Ltd.). Después de la adsorción, la columna fue eluida con agua y luego con acetonitrilo 2.5-10%:agua. Las fracciones combinadas fueron concentradas a alto vacío a 35°C y liofilizadas para dar el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo (68 mg, 18%, pH 7.4). Pf 175°C (Desc.); ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1.85-2.03 (m, 4H), 2.85-2.99

794

(m, 2H), 4.07-4.14 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.28 (s, 1H).

Ejemplo 9

Preparación de ácido (5R,6E)-6-[(10-bencil-11-oxo-10,11-dihidrobenczo[b,f][1,4]oxazepin-8-il)metilén]-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Preparación de 8-(hidroximetil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-ona.

Hidruro de aluminio y litio (11 mL, 11 mmol) se agregó lentamente a la solución de metil éster de ácido 11-oxo-10,11-dihidrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxílico (1.346 g, 5 mmol) en THF a N₂ a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 1 hora y 45 minutos, y luego se extinguió con HCl 2N hasta que el valor de pH alcanza 2-3. Todo el THF fue removido por evaporación rotatoria, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo cinco veces, la capa orgánica fue secada con sulfato de sodio y fue filtrada y concentrada. Se obtuvo el compuesto deseado (sólido blanco) con 46% de rendimiento.

Paso 2: Preparación de 11-oxo-10,11-dihidrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carbaldehído:

La 8-(hidroximetil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-ona (0.241 g, 1 mmol) en acetonitrilo se agregó a los tamices moleculares (1 g) a N₂ y temperatura ambiente, luego también se agregó a la mezcla de reacción óxido de N de 4-metilmorfolina (0.175 g, 1.5 mmol). Después de agitar la mezcla por 10 minutos, se adicionó perrutenato de tetrapropilamonio (0.0176 g, 0.05 mmol), y la reacción continuó por t.l.c. hasta terminación. La mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de acetato de etilo y se sometió rápidamente a través de una columna de sílica gel pequeña. Todo el acetato de etilo que contenía el material deseado fue recolectado, la capa orgánica se extrajo con HCl 1N y también se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se obtuvo el compuesto deseado (sólido blanco) con 83% rendimiento.

Paso 3: Preparación de 10-bencil-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carbaldehído:

Se agregó carbonato de potasio anhidro (0.207 g, 1.5 mmol) y bromuro de bencilo (0.205 g, 1.2 mmol) a una solución de 11-oxo-10,11-dihidrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carbaldehído (0.240 g, 1 mmol) en acetonitrilo a N₂ y temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se sometió a reflujo por 4 horas, y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un tapón de magnesol, y se concentró. Se purificó con columna de silica gel y acetato de etilo al 50% en hexano. El compuesto deseado se obtuvo (aceite amarillo claro) con rendimiento al 63%.

Paso 4: Preparación de 4-nitro-bencil éster de ácido 6-[acetoxi-(10-bencil-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-ii)-metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 10-bencil-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carbaldehído (0.250 g, 0.759 mmol) en acetonitrilo se agregó a bromuro de potasio (0.419 g, 2.28 mmol) a N₂ y temperatura ambiente. La solución en THF seco de 4-nitrobencil éster de ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (0.292 g, 0.758 mmol) fue luego agregado a la mezcla. Después de 15 minutos la mezcla de reacción fue enfriada a -20°C, y se agregó trietilamina (0.317 mL, 2.27 mmol). El frasco de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. Después de 4 horas a -20°C, se trató con anhídrido acético (0.358 mL, 3.795 mmol) y DMAP (0.00927 g, 0.0759 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 0°C y se colocó en un refrigerador durante la noche. La solución de reacción fue concentrada y se disolvió con acetato de etilo, y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio y se filtró y concentró. Se purificó con columna de silica gel y acetato de etilo/CH₂Cl₂ 1:15. Se obtuvo el compuesto deseado (aceite amarillo claro) con 41% de rendimiento.

Paso 5: Preparación de sal sódica de ácido 6-(10-bencil-11-oxo-10,11-dihidrobenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-il)metilén)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico:

Una solución de amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.5) se agregó a una solución de 4-nitro-bencil éster de ácido 6-[acetoxi-(10-bencil-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-il)-metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (0.210 g, 0.273 mmol) en THF, seguido de Pd/C al 10% (0.0546 g). La mezcla de reacción fue luego hidrogenada a 2.72×10^5 Pa (40 psi) por tres horas. Se filtró a través de un tapón de celita y el THF se removió mediante evaporación rotatoria; la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se filtró y concentró. El NaHCO_3 se disolvió con una cantidad mínima de agua distal y se agregó a la mezcla de reacción con una pequeña cantidad de acetato de etilo hasta que el pH alcanzó el 7-8; el acetato de etilo fue evaporado. Se purificó con columna de fase reversa (MCI Gel CHP20P) con diferentes cantidades de acetonitrilo (0%-20%) en agua. El acetonitrilo y el agua fueron removidos mediante evaporación rotatoria, y el compuesto fue liofilizado. Se obtuvo el material deseado (sólido amarillo) con rendimiento del 24%. Pf 179°C. ^1H NMR (DMSO) δ 1.755-1.825 (s, 1H), 2.497-2.506 (d, 2H), 5.243-5.434 (m, 2H), 6.516-6.770 (m, 1H), 7.039-7.792 (m, 11H).

Ejemplo 10

Preparación de ácido 6-(5-etoxi-7,8-dihidro-6H-3,4,8b-triaza-as-indacen-2-ilmetilén)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Preparación de 4-etoxi-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-2-ilamina

(SM: Ross, L.O.; Goodman, L; Baker, B. R. J. Am. Chem. Soc. 1959, 81, 3108)

5.1 gramos de 4-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-2-ilamina se disolvieron en 200 ml de xileno y 30 ml de etanol absoluto. Luego se agregaron 6.8 gramos de etóxido de sodio, y la mezcla de reacción se

sometió a reflujo por 3 horas. Luego el solvente fue removido al vacío, y se agregaron 100 ml de agua al residuo. La torta se filtró y lavó con agua (50 ml). El sólido se sometió a vacío adicional para secarlo durante varias horas. El producto deseado pesó 5.3 gramos (98% rendimiento). Pf: 133.8 ~ 134.9 °C. H-NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.23 (s, NH_2), 4.28 (cuarteto, 2H, $J = 6.9$ Hz), 2.6 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.27 (t, CH_3 , $J = 6.9$ Hz); MS: 180.0 (M+H).

Paso 2: Preparación de etil éster de ácido 5-etoxi-7,8-dihidro-6H-3,4,8b-triaza-as-indacen-2-carboxílico

5.2 gramos (29 mmol) de 4-etoxi-6,7-dihidro-5-H-ciclopentapirimidin-2-ilamina se disolvieron en 100 ml de THF seco. Luego se agregó bromopiruvato (5.4 ml) por gotas durante 5 minutos. La mezcla se agitó a 23°C por una hora. Esta fue luego filtrada y lavada con éter para dar 8.7 gramos de sólido. Este sólido fue luego disuelto en 50 ml de etanol y se sometió a reflujo por dos horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y se dividió entre 350 ml de cloroformo y 200 ml de carbonato ácido de sodio saturado. La capa orgánica fue separada y secada sobre sulfato de magnesio. El filtrado del agente de secado y la concentración produjo 6.5 gramos de producto.

PF: 168.6 ~ 168.7 °C.

H-NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (s, 1H), 4.50 (cuarteto, 2H, $J = 7.2$ Hz), 4.40 (cuarteto, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.11 (t, 2H, $J = 9.6$ Hz), 2.88 (t, 2H, $J = 9.6$ Hz), 2.88 (m, 2H), 1.43 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz); MS: 276.2 (M+H).

Paso 3: Preparación de 5-etoxi-7,8-dihidro-6H-3,4,8b-triaza-as-indacen-2-carbaldehído

1.925 gramos de etil éster de ácido 5-etoxi-7,8-dihidro-6H-3,4,8b-triaza-as-indacen-2-carboxílico se disolvieron en 40 ml de diclorometano, y luego se enfrió a -78°C. Luego se agregó DIBAL (1M, 21ml, 3 eq.) en cinco minutos. El medio de reacción fue luego extinguido con 2 ml de etanol, y se dividió entre 350 ml de diclorometano y 100 ml de hidróxido de sodio 1N. La capa acuosa fue lavada con otros 150 ml de cloroformo, y la capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato de magnesio y se filtró y concentró para

dar el correspondiente alcohol. El alcohol es luego disuelto en 150 ml de diclorometano, y luego se agregaron 10 gramos de dióxido de manganeso. La mezcla se agitó a 23°C por dos horas. La mezcla de reacción fue luego filtrada a través de un tapón de celita, y fue filtrada para dar 1.1 gramos (68%) del aldehído deseado.

PF: 237.2 ~237.3 °C.

H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.94 (s, 1H, CHO), 8.39 (s, 1H), 4.46 (cuarteto, 2H, J = 7.2 Hz), 3.2 (m, 2H, CH₂), 2.85 (m, 2H, CH₂), 2.24 (m, 2H, CH₂), 1.38 (t, 3H, CH₃, J= 7.2 Hz); MS: 232.1 (M+H).

Paso 4: Preparación de 4-nitro-bencil éster de ácido 6-(acetoxi-(5-etoxi-7,8-dihidro-6H-3,4,8b-triaza-as-indacen-2-il)metil)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Una solución en 30 ml de acetonitrilo de 5-etoxi-7,8-dihidro-6H-3,4,8b-triaza-as-indacen-2-carbaldehído (693 mg, 3 mmol) se agregó a 1.03 gramos de éterato de bromuro de magnesio. La mezcla se agitó a 23°C por media hora. Luego, una solución en 30 ml de THF seco de 4-nitro-bencil éster de ácido 6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (1.155 gramos, 1 eq.) se inyectó por un minuto, y la mezcla de reacción fue luego enfriada a -20°C. Luego se inyectó trietilamina (0.7 ml, eq.), y la mezcla de reacción se agitó por cinco horas a -20°C. Luego se inyectó anhídrido acético (0.377 ml, eq.), y la mezcla de reacción se dejó a cero grados por 18 horas. El medio de reacción fue luego diluido con 400 ml de acetato de etilo y lavado con 100 ml de ácido cítrico al 5%, 100 ml de carbonato ácido de sodio saturado, y 100 ml de salmuera. La capa orgánica fue luego secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada. La cromatografía flash de columna usando acetato de etilo al 20% en hexano produjo 1.1 gramos de producto.

PF: 118.7 ~119.1 °C.

H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, 2H, J=11HZ), 7.63 (m, 2H), 7.41 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 7.08 (d, 1H, J=11Hz), 6.47 (s, 1H), 5.55 (4H, CH₂), 4.54 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 1.41 (t, J=9.6Hz); MS: 660.1 (M+H).

Paso 5: Preparación de ácido 6-(5-etoxi-7,8-dihidro-6H-3,4,8b-triaza-as-indacen-2-ilmetil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

194

El 4-nitro-bencil éster de ácido 6-[acetoxi-(5-etoxi-7,8-dihidro-6H-3,4,8b-triaza-as-indacen-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (1.03 gramos, 1.565 mmol) se suspendió en 20 ml de THF y 20 ml de amortiguador de fosfato acuoso de pH=6.5. Luego la mezcla se sometió a hidrógeno de 3.06×10^5 Pa (45 psi) por dos horas. Luego fue filtrada a través de un tapón de celita y concentrada al vacío para remover la mayoría del THF. Luego la solución fue enfriada a zero grados y se basificó a pH =8 con hidróxido de sodio 1N. Luego, esta fue purificada mediante HPLC de fase reversa usando 1 litro de agua, seguido de acetonitrilo 5% ~ 25% y agua. Luego el agua fue removida mediante concentración al vacío, y se recolectaron 100 mg de producto.

PF: >250 °C.

H-NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.73 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.43 (t, 3H); MS: 383.2 (M+H).

Ejemplo 11

Preparación de sal sódica de ácido (5R, 6E&Z)-7-oxo-6-(4H,10H-pirazol[5.1-c][1.4]benzoaxzepin-2-ilmetil)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Preparación de 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato

Se agregó bromuro de 2-fluorobencilo (2.0 ml, 16.58 mmol) a una mezcla de 3,5-pirazoldicarboxilato de dietilo (3.01 g, 14.18 mmol), Cs_2CO_3 (5.57 g, 17.1 mmol), y acetonitrilo (140 ml) a N_2 . Se calentó a 60°C por dos horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La solución de reacción fue filtrada y concentrada. Se agregó agua (~200 mL) al residuo resultante y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos fueron lavados con agua y salmuera. Los orgánicos fueron secados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo se obtuvo en rendimiento cuantitativo (aceite amarillo claro).

Paso 2: Preparación de 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3,5-metanodiol

197

195

Una solución de DIBAL-H 1M en THF (90 ml, 90 mmol) se agregó a una solución de 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo (4.80 g, 14.99 mmol) en CH_2Cl_2 (90 ml) a 0°C a N_2 . Después de dos horas se extinguió con $\text{NH}_4\text{Cl}(\text{ac})$, y se formó una suspensión. Se filtró y extrajo con EtOAc, y se lavó con salmuera. Los orgánicos fueron secados sobre sulfato de sodio, y se filtraron y concentraron. Se purificaron con columna de sílica gel y MeOH al 5% con CH_2Cl_2 . Se obtuvieron 3.4 gramos del compuesto diol (aceite claro) al 96% de rendimiento.

Paso 3: Preparación de 4H,10H-pirazol[5,1-c][1,4]benzoxazepin-2-carbaldehído

El compuesto diol (3.83 g, 16.21 mmol) en HMPA (24 ml) se agregó a una suspensión de NaH (60%, 1.34 g, 33.5 mmol) en tolueno (330 ml) a N_2 . Se calentó rápidamente a 95°C por tres horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se enfrió rápidamente con agua y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos fueron lavados con agua y salmuera. Los orgánicos fueron secados sobre sulfato de sodio y se filtraron y concentraron. Se purificaron con columna de sílica gel y MeOH al 2 % en CH_2Cl_2 . Se obtuvo el 4H,10H-pirazol[5,1-c][1,4]benzoxazepin-2-ilmetanol (sólido blanco). Rendimiento: 0.71 g, 20%. El 4H,10H-pirazol[5,1-c][1,4]benzoxazepin-2-ilmetanol (0.71 g, 3.28 mmol), óxido de N de 4-metilmorfolin (1/198 g, 10.23 mmol), tamices moleculares (polvo, 4 anstroms) (3.32 g), y acetonitrilo (0.07 M) se colocaron juntos a N_2 . Se agregó tetrapropilamonio-permutedato (0.113 g, 0.322 mmol) y después de tres horas la solución de reacción fue filtrada a través de celita y se concentró. Se purificó con columna de sílica gel y EtOAc/hexano 1:1. Se obtuvo el 4H,10H-pirazol[5,1-c][1,4]benzoxazepin-2-carbaldehído (sólido blanco). Rendimiento: 0.31 g, 44%.

Paso 4: Preparación de 4-nitro-bencil éster de ácido 6-[acetoxi-(4H,10H-pirazol[5,1-c][1,4]benzoxazepin-8-yl)-metil-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 4H,10H-pirazol[5,1-c][1,4]benzoxazepin-2-carbaldehído (0.19 g, 0.887 mmol) en acetonitrilo (14 ml) se agregó a MgBr_2 (0.49 g, 2.66 mmol) a N_2 . Después de 25 minutos se agregó 4-nitro-bencil éster de ácido 6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (0.342 g, 0.888 mmol)

148

196

en THF (14 ml). Después de 15 minutos la reacción fue enfriada a -20°C . Diez minutos después se agregó Et_3N (3 eq.) y la reacción se colocó en la oscuridad. Después de 6.5 horas se agregaron Ac_2O (0.42 ml, 4.45 mmol) y DMAP (0.011 g, 0.0900 mmol). Se calentó a 0°C y se colocó en un congelador durante la noche. La solución de reacción fue concentrada y el residuo resultante se extrajo en EtOAc. Se lavó con ácido cítrico (ac.) al 5% y NaHCO_3 saturado. Se lavó adicionalmente con agua y salmuera. Los orgánicos fueron secados sobre sulfato de sodio y fueron filtrados y concentrados. Se purificaron con láminas prep de silica gel y EtOAc/Hexano 1:2. Se obtuvo el producto de condensación (goma/sólido amarillo). Rendimiento: 0.31 g, 54% rendimiento.

Paso 5: sal sódica de ácido (5R, 6E&Z)-7-oxo-6-(4H,10H-pirazol[5,1-c][1,4]benzoaxzepin-2-ilmetileno)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 6: Una solución de amortiguador de fosfato 0.5M (pH 6.5) (18 mL) se agregó a una solución del producto de condensación (5) (0.300 g, 0.468 mmol) en THF (18 mL). Se agregó el Pd sobre Carbón (0.102 g), y la mezcla de reacción fue hidrogenada a 2.72×10^5 Pa (40 psi) por dos horas. Se filtró a través de celita y el THF se removió por evaporación rotatoria. Se extrajo con EtOAc. Los orgánicos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados. Se disolvió NaHCO_3 (0.08 g, 0.952 mmol) en una cantidad mínima de agua, y se agregó a los orgánicos concentrados con una pequeña cantidad de EtOAc. Se filtró y el EtOAc se removió mediante evaporación rotatoria. Se purificó con columna de fase reversa (Gel MCI CHP20P) y diferentes cantidades de acetonitrilo (0% a 15%) en agua. Se removió el acetonitrilo y la mayoría del agua de las fracciones recolectadas fue evaporada rotatoriamente. El resto se liofilizó para obtener 41 mg de sal sódica de ácido (5R,6E)-7-oxo-6-(4H,10H-pirazol[5,1-c][1,4]benzoaxzepin-2-ilmetileno)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (6) (sólido amarillo) en un rendimiento del 22%. La HPLC encontró una pureza del 77% y la relación de isómero E/Z es 3:2. $^1\text{H-NMR}$ (δ , DMSO-d_6) 5.366 (m, 4H), 5.649 (m, 4H), 6.326 (t, 2H), 6.444 (s, 2H), 6.551 (s, 2H), 6.640 (s, 2H), 6.810 (s, 2H), 6.974 (m, 2H), 7.249 (m, 2H), 7.355 (m, 2H). m/z (M+H) 390.0.

199

Ejemplo 12

Sal sódica de ácido (5R), (6Z)-6-(5H-imidazo[2,1-a]isoindol-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Preparación de 5H-imidazo[2,1-a]isoindol-2-carbaldehído

La solución de 2-bromo-3-isopropoxi-propenal (4.97 g) en acetonitrilo seco (3 mL) se agregó a la mezcla de 3-amino-1H-isoindol (3.4 g) en acetonitrilo seco (100 mL). La mezcla de reacción se agitó por 3.25 h a temperatura ambiente. Luego se agregó trietilemina (3.6 mL) a la mezcla, y se calentó a reflujo por 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con carbonato ácido de potasio al 20%. Después de la filtración a través de un tapón de celita, la capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de silica gel, luego se eluyó con acetato de etilo – hexano (3/1 ~ 4/1). El compuesto crudo fue cristalizado de acetato de etilo y *n*-hexano para dar el compuesto del título (1.04 g, 22%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.01 (s, 2H), 7.26-7.52 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.91-7.93 (m, 1H), 9.92 (s, 1H).

Paso 2: Preparación de 4-nitro-bencil éster de ácido (5R,6S)-6-[(RS)-acetoxi-(5H-imidazo[2,1-a]isoindol-2-il)-metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Se agregó 5H-imidazo[2,1-a]isoindol-2-carbaldehído (736.8 mg) a la solución en acetonitrilo seco (50 mL) de MgBr₂ anhidro (1.8 g) a atmósfera de nitrógeno y temperatura ambiente. La solución en THF seco (50 mL) de 4-nitro-bencil éster de ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-1-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (1.55 g) se agregó a la mezcla de reacción, se enfrió a -20°C, y se agregó trietilamina (1.34 mL) en una porción. El recipiente de reacción se cubrió con una hoja para excluir la luz. La mezcla se agitó por 2 h a -20°C, y se trató con anhídrido acético (0.76 mL) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 0°C, y se agitó por 18 h a 0°C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con H₂O,

carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada a través de un tapón de celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de silica gel, luego eluido con acetato de etilo:hexano (2/3 ~1/1). El compuesto del título se obtuvo como mezcla de dos diastereos (5/1, un sólido amorfo amarillo, 1.8 g, 73%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.02 (s, 0.84 x 3H), 2.27 (s, 0.16 x 3H), 4.89-4.94 (m, 2H), 5.29 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz), 5.47 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz), 6.18 (s, 0.16 x 1H), 6.40 (s, 0.84 x 1H), 6.42 (s, 0.84 x 1H), 6.94 (d, 0.16 x 1H, $J = 0.9$ Hz), 7.18 (d, 0.16 x 1H, $J = 0.7$ Hz), 7.35-7.48 (m, 3H), 7.51 (s, 0.84 x 1H), 7.60-7.64 (m, 2H), 7.79-7.83 (m, 1H), 8.23-8.27 (m, 2H).

Paso 3: Sal sódica de ácido (5R), (6Z)-6-(5H-imidazo[2,1-a]isoindol-2-ilmetil)-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 4-nitro-bencil éster de ácido (5R,6RS)-6-[(RS)-acetoxi-(5H-imidazo[2,1-a]isoindol-2-il)-metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (1.5 g) se disolvió en THF (21 mL) y acetonitrilo (9.8 mL). Se agregó a la mezcla de reacción polvo de Zn activado recientemente (6 g) y amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.4, 30.8 mL). El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla fue enfriada a 9°C, y se le agregó solución acuosa de NaOH 1M para ajustar el pH a 7.5. La solución de reacción fue mezclada con acetato de etilo y filtrada a través de un tapón de celita. El tapón fue lavado con agua y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada hasta 25 ml a alto vacío a 35°C. El concentrado se aplicó a cromatografía de columna de resina Diaion HP-21 (100 mL, Mitsubishi Kasei Co., Ltd.). Después de la adsorción, la columna fue eluida con agua y luego con acetonitrilo 5-15% - agua. Las fracciones combinadas fueron concentradas a alto vacío a 35°C y fueron liofilizadas para dar el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo (527 mg, 58%). PF 170°C (Desc.); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 4.62 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.22-7.31 (m, 4H), 7.52 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz).

Ejemplo 13

Preparación de ácido (5R, 6Z)-6-[(5-metilimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: 5-metilimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-carboxilato de etilo:

El 5-metilimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-carboxilato de etilo se preparó según el procedimiento indicado en el Ejemplo 1, (Paso 1). Partiendo de 4-metil-2-amino benzotiazol (8.0 g, 48.7 mmol) y bromopiruvato de etilo (14.0 gr, 71.7 mmol), 6.0 g (45% rendimiento) de 5-metilimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-carboxilato de etilo fueron aislados como un sólido café. (M+H) 261.

Paso 2: 5-metilimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-metanol:

El 5-metilimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-metanol se preparó según el procedimiento indicado en el Ejemplo 1, (Paso 2). Partiendo de 5-metilimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-carboxilato de etilo (5.2 g, 20 mmol) y solución de LiAlH₄ (22 ml, solución 0.5 M en THF), 3 g (69% rendimiento) del derivado de alcohol fueron aislados como un sólido café. (M+H) 219.

Paso 3: 2-formil-5-metilimidazo[2,1-b]-benzotiazol:

El 2-formil-5-metilimidazo[2,1-b]-benzotiazol se preparó según el procedimiento indicado en el Ejemplo 1, (Paso 3). Partiendo de 5-metilimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-metanol (2.0 g, 9.1 mmol) en cloruro de metileno/DMF (300 mL; 50 mL) y MnO₂ activado (12 g, exceso), 700 mg (35% rendimiento) del derivado de aldehído fueron aislados como un sólido café. (M+H) 217.

Paso 4: 4-nitrobencil-6-[(acetiloxi)5-metilimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato:

200

El 2-formil-5-metilimidazo[2,1-b]benzotiazol (432 mg, 2.0 mmol) y una solución en THF seco (40 mL) de 4-nitro-bencil éster de ácido (5R, 6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-carboxílico (770 mg, 2 mmol) fueron agregados sucesivamente a la solución en acetonitrilo seco (15 mL) de MgBr₂ anhidro:eterato (1.3 g, 5 mmol) a una atmósfera de argón y temperatura ambiente. Después de enfriamiento a -20°C, se agregó Et₃N (2.0 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a -20 °C, y se trató con anhídrido acético (1.04 mL) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 0°C, y se agitó por 15 h a 0°C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO₄) y filtrada a través de un tapón de celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo fue aplicado a una columna de silica gel, luego la columna fue eluida con acetato de etilo:hexano (1:1). Las fracciones recolectadas fueron concentradas a presión reducida, y la mezcla de diastereoisómeros se tomó para el siguiente paso. Sólido amorfo amarillo pálido; rendimiento: 270 mg, 20%; M+H 644.

Paso 5: ácido (5R),(6Z)-6-[(5-metilimidazo[1,2-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 4-nitrobencil-6-[(acetiloxi)(5-metilimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato (400 mg, 0.62 mmol) se disolvió en THF (17 mL) y acetonitrilo (36 mL). Se agregó rápidamente polvo de Zn activado recientemente (5.2 g), con amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.5, 28 mL). El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada, enfriada a 3°C, y se le agregó NaOH 1N para ajustar el pH a 8.5. El filtrado fue lavado con acetato de etilo, y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada a alto vacío a 35°C para producir un precipitado amarillo. El precipitado fue filtrado y lavado con H₂O, MeCN, acetona para dar el compuesto del título. Rendimiento: 60 mg, 24%; como cristales amarillos; pf 192°C; M+Na) 392.

203

135
701

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.1 (s, 3H), 6.53 (s, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.34-7.36 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 8.58 (s, 1H).

Ejemplo 14

Preparación de ácido (5R, 6Z)-6-[(7-fluoroimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: 7-fluoroimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-carboxilato de etilo:

El etil 7-fluoroimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-carboxilato se preparó según el procedimiento indicado en el Ejemplo 1, (Paso 1). Partiendo de 6-fluoro-2-amino benzotiazol (10.0 g, 59.5 mmol) y bromopiruvato de etilo (17.4 gr, 89.2 mmol), 3.0 g (19% rendimiento) de 7-fluoroimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-carboxilato de etilo fueron aislados como un semisólido café. (M+H) 265.

Paso 2: 7-fluoroimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-metanol:

El 7-fluoro-imidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-metanol se preparó partiendo de 7-fluoro-imidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-carboxilato de etilo (2.64 g, 0.01 mol) y LiAlH_4 (50 mg) en THF a temperatura de reflujo por 2 hrs. Al final, la mezcla de reacción fue enfriada rápidamente con agua fría hielo, y se acidificó con HCl 10 N. La mezcla de reacción se agitó por 1 hr y se neutralizó con K_2CO_3 . El residuo separado fue extraído con cloroformo:metanol (3:1) y se secó sobre MgSO_4 anhidro. Este fue filtrado y concentrado. Se encontró que la mezcla de reacción cruda era pura y se tomó para el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento: 1.5 g (68%) semisólido; M+H 223.

Paso 3: 2-formil-7-fluoroimidazo[2,1-b]-benzotiazol:

El 2-formil-7-fluoroimidazo[2,1-b]-benzotiazol se preparó según el procedimiento indicado en el Ejemplo 1, (Paso 3). Partiendo de 7-fluoroimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-metanol (1.5 g, 6.7 mmol) en cloruro de metileno/DMF (300 mL: 50 mL) y MnO_2 activado (12 g, exceso), 1.1 g (78% rendimiento) del derivado de aldehído fueron aislados como un sólido café. (M+H) 221.

204

Paso 4: 4-nitrobencil-6-[(acetiloxi)(7-fluoroimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato:

El 2-formil-7-fluoroimidazo[2,1-b]-benzotiazol (500 mg, 2.3 mmol) y una solución en THF seco (40 mL) de 4-nitro-bencil éster de ácido (5R, 6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (875 mg, 2.3 mmol) fueron agregados sucesivamente a una solución en acetonitrilo seco (15 mL) de MgBr₂ anhidro:eterato (1.3 g, 5 mmol) a una atmósfera de argón y temperatura ambiente. Después de enfriamiento a -20°C, se agregó Et₃N (2.0 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a -20 °C, y se trató con anhídrido acético (1.04 mL) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 0°C, y se agitó por 15 h a 0°C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO₄) y filtrada a través de un tapón de celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo fue aplicado a una columna de silica gel, luego la columna fue eluida con acetato de etilo:hexano (1:1). Las fracciones recolectadas fueron concentradas a presión reducida, y la mezcla de diastereoisómeros se tomó para el siguiente paso. Sólido amorfo amarillo pálido; rendimiento: 330 mg, 22%; M+H 649.

Paso 5: ácido (5R), (6Z)-6-[(7-fluoro-imidazo[1,2-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 4-nitrobencil-6-[(acetiloxi)(7-fluoro-imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato (710 mg, 1.07 mmol) se disolvió en THF (17 mL) y acetonitrilo (36 mL). Se agregó rápidamente polvo de Zn activado recientemente (5.2 g), con amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.5, 28 mL). El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada, enfriada a 3°C, y se le agregó NaOH 1N para ajustar el pH a 8.5. El filtrado fue lavado con acetato de etilo, y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada a alto vacío a 35°C para producir un

precipitado amarillo. El producto fue filtrado y lavado con H₂O, MeCN, acetona para dar el compuesto del título. Rendimiento: 80 mg, 19%; como cristales amarillos; pf 200°C (Desc.); M+Na 396.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.53 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.45 (t, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.13-8.10 (m, 1H), 8.61 (s, 1H).

Ejemplo 15

Preparación de ácido (5R), (6Z)-6-(5,8-dihidro-6H-imidazo[2,1-b]pirano[4,3-d]tiazol-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Preparación de 5,8-dihidro-6H-imidazo[2,1-b]pirano[4,3-d][1,3]tiazol-2-carboxilato de etilo:

A una mezcla de tetrahidro-4H-pirano-4-ona (5.0 g, 50 mmol) en CCl₄ (100 ml) a 0°C se le agregó SO₂Cl₂ (7.4 g, 55 mmol) lentamente. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 hrs, y se enfrió rápida y cuidadosamente con agua fría hielo. La mezcla de reacción fue lavada bien y secada sobre MgSO₄ anhidro. La capa orgánica fue filtrada y concentrada. El aceite incoloro obtenido se disolvió en THF/EtOH que contenía tiourea (4.0 g, 52 mmol) y se sometió a reflujo por 8 hrs. Al final la mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y el clorhidrato de 6,7-dihidro-4H-pirano[4,3-d][1,3]tiazol-2-amina sólido blanco sepado fue filtrado. Rendimiento: 4.5 g (47%); PF: 115°C, (M+H) 157.

A una mezcla agitada de clorhidrato de 6,7-dihidro-4H-pirano[4,3-d][1,3]tiazol-2-amina (4.0 g, 20.8 mmol) se le disolvió etanol anhidro (100 ml) y metóxido de sodio (1.1 g, 21 mmol). Esto se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos, se le agregó bromopiruvato de etilo (10.0 g), y se agitó a temperatura ambiente por 2 hrs. Luego se sometió a reflujo por 48 hrs. Al final la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo fue extraído con cloroformo y se lavó bien con agua. El producto fue purificado mediante cromatografía de columna de silica gel, eluyendo

don acetato de etilo 50%:hexano. Semisólido rojo; rendimiento 3.1 g, (59%)
M+H 253.

El éster se redujo con LiBH_4 y el alcohol resultante fue oxidado con MnO_2 activo. El aldehído obtenido se tomó para el siguiente paso.

Paso 3: Preparación de 4-nitrobencil-(5R)-6-[(acetiloxi)(5,8-dihidro-6H-imidazo[2,1-b][1,3]piran[4,3-d][1,3]tiazol-2-il)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato:

El 2-formil-5,8-dihidro-6H-imidazo[2,1-b]piran[4,3-d][1,3]tiazol (208 mg, 1.0 mmol) y una solución en THF seco (20 mL) de 4-nitro-bencil éster de ácido (5R, 6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-carboxílico (400 mg, 1.1 mmol) fueron agregados sucesivamente a una solución en acetonitrilo seco (15 mL) de MgBr_2 anhidro: $\text{O}(\text{Et})_2$ (1.2 g, 3.0 mmol) a una atmósfera de argón y temperatura ambiente. Después de enfriamiento a -20°C , se agregó Et_3N (2.0 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a -20°C , y se trató con anhídrido acético (1.04 mL) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 0°C , y se agitó por 15 h a 0°C . La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada a través de un tapón de celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de silica gel, luego la columna fue eluida con acetato de etilo:hexano (1:1). Las fracciones recolectadas fueron concentradas a presión reducida, y la mezcla de diastereoisómeros se tomó para el siguiente paso. Sólido amorfo amarillo pálido; rendimiento: 400 mg, 62%; PF 78°C ; M+H 636.

Paso 4: Preparación de ácido (5R),(6Z)-6-(5,8-dihidro-6H-imidazo[1,2-b][4,3-d][1,3]tiazol-2-ilmetil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 4-nitrobencil-(5R)-6-[(acetiloxi)(5,8-dihidro-6H-imidazo[2,1-b][1,3]piran[4,3-d][1,3]tiazol-2-il)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato (500 mg, 0.79 mmol) se disolvió en THF (20 mL) y acetonitrilo

(10 mL). Se agregó rápidamente polvo de Zn activado recientemente (5.2 g), con amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.5, 28 mL). El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada, enfriada a 3°C, y se le agregó NaOH 1N para ajustar el pH a 8.5. El filtrado fue lavado con acetato de etilo, y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada a alto vacío a 35°C para producir un precipitado amarillo. El producto fue purificado mediante cromatografía de columna de fase reversa de resina HP21. Inicialmente la columna fue eluida con agua desionizada (2 L) y posteriormente con acetonitrilo 10%: agua. Las fracciones que contenían el producto fueron recolectadas y concentradas a presión reducida y temperatura ambiente. El sólido amarillo fue lavado con acetona, filtrado y secado. Rendimiento: 85 mg, 30%; como cristales amarillos; pf 205°C; (M+H+Na) 383. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.8 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.6 (s, 2H), 6.4 (s, 1H), 6.5 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 8.1 (s, 1H).

Ejemplo 16

Preparación de ácido (6R), (6Z)-6-(imidazo[2,1-b]benzotiazol-7-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Preparación de imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-ilmetanol:

Una solución de imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-carboxilato de etilo (1.1 g, 4.5 mmol) en THF (50 ml) se agregó lentamente a una solución agitada de LiBH₄ (1 g) en THF (100 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se sometió a reflujo por 2 hrs y se enfrió a temperatura ambiente. Se enfrió rápidamente con agua enfriada con hielo y se neutralizó cuidadosamente con HCl conc. La solución se agitó a temperatura ambiente por 2 hrs y se basificó con K₂CO₃ (sólido). Al final la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo:metanol (3:1) y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Fue filtrada y concentrada. El producto era suficientemente úro y se tomó para siguiente paso sin purificación. Sólido café. PF 75°C; (M+H) 205; rendimiento 800 mg (87%).

Paso 2: Preparación de 7-formil-imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol:

El imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-ilmetanol (700 mg, 3.4 mmol) obtenido por el proceso mencionado anteriormente fue oxidado con MnO_2 activo (2 g) en CH_2Cl_2 a condición de reflujo. La mezcla de reacción se agitó por 6 hrs y se enfrió a temperatura ambiente. Esta fue filtrada a través de celira y concentrada. El sólido color café separado fue triturado con dietil éter y fue filtrado. Se encontró que era lo suficientemente puro y se tomó para el siguiente paso sin purificación. Rendimiento: 400 mg (58%); (M+H) 203.

Paso 3: 4-nitrobencil-6-[(acetiloxi)(imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato:

El 7-formil-imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol (260 mg, 1.3 mmol) y la solución en THF seco (20 mL) de 4-nitro-bencil éster de ácido (5R, 6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (500 mg, 1.14 mmol) fueron agregados sucesivamente a una solución en acetonitrilo seco (15 mL) de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{O}(\text{Et})_2$ (390 mg, 1.5 mmol) a una atmósfera de argón y temperatura ambiente. Después de enfriamiento a -20°C , se agregó Et_3N (2.0 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a -20°C , y se trató con anhídrido acético (1.04 mL) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 0°C , y se agitó por 15 h a 0°C . La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada a través de un tapón de celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de silica gel, luego la columna fue eluida con acetato de etilo:hexano (1:1). Las fracciones recolectadas fueron concentradas a presión reducida, y la mezcla de diastereoisómeros se tomó para el siguiente paso. Sólido amorfo amarillo pálido; rendimiento: 750 mg, 91%; pf 82°C ; M+H 630.

141

207

Paso 5: ácido (5R, 6Z)-6-([imidazo[1,2-b][1,3]benzotiazol-7-ilmetil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 4-nitrobencil-6-[(acetiloxi)(imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato (900 mg, 1.4 mmol) se disolvió en THF (20 mL), acetonitrilo (20 mL) y amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.5, 20 mL) y se hidrogenó sobre Pd/C (10%) a presión de 2.72×10^5 Pa (40 psi) por 6 hrs. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue filtrada, enfriada a 3°C, y se le agregó NaOH 1N para ajustar el pH a 8.5. El filtrado fue lavado concentrado y la capa acuosa fue lavada con acetato de etilo. La capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada a alto vacío a 35°C para producir un precipitado amarillo. El producto fue purificado mediante cromatografía de columna de fase reversa de resina HP21. Inicialmente la columna fue eluida con agua desionizada (2 L) y posteriormente con acetonitrilo 10%: agua. Las fracciones que contenían el producto fueron recolectadas y concentradas a presión reducida y temperatura ambiente. El sólido amarillo fue lavado con acetona, filtrado y secado. Rendimiento: 180 mg, 36%; como cristales amarillos; pf 235°C; (M+H+Na) 378.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 6.3 (s, 1H), 6.6 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.1-8.5 (m, 3H), 8.7 (s, 1H).

Ejemplo 17

Preparación de ácido (5R, 6Z)-7-oxo-6-([1,3]tiazol[3,2-a]bencimidazol-2-ilmetil)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Preparación de benzo[4,5]imidazo[2,1-b]tiazol-2-carbaldehído:

A una solución agitada de 2-mercapto bencimidazol (5.0 g, 33.3 mmol) y K_2CO_3 (4.59 g, 33.3 mmol) en DMF anhidra (100 mL) se le agregó bromomalonaldehído (4.99 gr, 33.3), y se calentó por 8 horas a 80°C. Al final la mezcla de reacción fue concentrada a sequedad y se agregó agua fría hielo, y se neutralizó con HCl 1N. El producto fue extraído con cloroformo y lavado con agua, y secado sobre MgSO_4 anhidro. Fue filtrado y

270

concentrado. El residuo fue extraído en mezcla de DMF/ácido acético (10 (100 ml) y se calentó a 120°C por 6 hrs. La mezcla de reacción fue concentrada y extraída con cloroformo; se lavó bien con agua y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Fue filtrada y concentrada. El sólido separado fue triturado con dietil éter y se filtró. Rendimiento: 4.2 g (62%); (M+H) 203.

Paso 2: 4-nitrobencil-(5R)-6-[(acetiloxi)([1,3]tiazol[3,2-a]benzimidazol-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato:

El benzo[4,5]imidazo[2,1-b]tiazol-2-carbaldehído (404 mg, 2 mmol) y la solución en THF seco (20 mL) de 4-nitro-bencil éster de ácido (5R, 6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (772 mg, 2 mmol) fueron agregados sucesivamente a la solución en acetonitrilo seco (15 mL) de solución de MgBr₂ anhidro:O(Et)₂ (1.65 g, exceso) a una atmósfera de argón y temperatura ambiente. Después de enfriamiento a -20°C, se agregó Et₃N (2.0 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a -20 °C, y se trató con anhídrido acético (1.04 mL) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 0°C, y se agitó por 15 h a 0°C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO₄) y filtrada a través de un tapón de celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de silica gel, luego la columna fue eluida con acetato de etilo:hexano (1:1). Las fracciones recolectadas fueron concentradas a presión reducida, y la mezcla de diastereoisómeros se tomó para el siguiente paso. Sólido amorfo amarillo pálido; rendimiento: 800 mg, 63%; PF 78°C; (M+H) 630.

Paso 5: ácido (5R),(6Z)-7-oxo-6-[(1,3]tiazol[3,2-a]benzimidazol-2-ilmetilen)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 4-nitrobencil-(5R)-6-[(acetiloxi)([1,3]tiazol[3,2-a]benzimidazol-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato (630 mg, 1.0 mmol) se disolvió en THF (20 mL) y acetonitrilo (20 mL), y amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.5, 20 mL), y se hidrogenó sobre Pd/C (10%) a una presión de 2.72×10^5 Pa (40 psi) por 6 hrs. El recipiente de reacción fue

cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue filtrada, enfriada a 3°C, y se le agregó NaOH 0.1N para ajustar el pH a 8.5. El filtrado fue concentrado y la capa acuosa fue lavada con acetato de etilo. La capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada a alto vacío a 35°C para producir un precipitado amarillo. El producto fue purificado mediante cromatografía de columna de fase reversa de resina HP21. Inicialmente la columna fue eluida con agua desionizada (2 L) y posteriormente con acetonitrilo 10%: agua. Las fracciones que contenían el producto fueron recolectadas y concentradas a presión reducida y temperatura ambiente. El sólido amarillo fue lavado con acetona, filtrado y secado. Rendimiento: 190 mg, 50%; como cristales amarillos; pf 240°C (Desc.); (M+H+Na) 378.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.3 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 6.6 (d, 2H), 7.29-7.39 (m, 2H), 7.69-7.73 (t, 1H), 8.1-8.19 (m, 1H), 8.84 (s, 1H).

Ejemplo 18

Preparación de ácido (5R),(6Z)-6-(7,8-dihidro-6H-ciclopenta[3,4]pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Preparación de 7,9-dihidro-6H-ciclopenta[3,4]pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-2-carboxaldehído:

A una solución agitada de 1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3(H)-iona [Preparada por el procedimiento de T.takeshima, N. Osaka, E.Okabe y F. minesima, J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I, 1277-1279, (1975)] (5.3 g, 37.85 mmol) y K₂CO₃ (10.4 g, 75 mmol) en DMF anhidro (100 mL) se le agregó bromomonaldehído (5.7 g, 37.85), y se calentó por 8 hrs a 80°C. Al final, la mezcla de reacción se concentró a sequedad, y se agregó agua enfriada con hielo, y se neutralizó con HCl 1N. El producto fue extraído con cloroformo y se lavó con agua, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se filtró y concentró. El residuo fue extraído en mezcla de DMF/ácido acético (1:1) (100 ml) y se calentó a 120°C por 6 hrs. La mezcla de reacción fue concentrada y extraída con cloroformo; se lavó bien con agua y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se

filtró y se concentró. El producto fue purificado por cromatografía de columna de SiO₂ eluyendolo con acetato de etilo 75%: hexano. Rendimiento: 2.2 g (30%); pf 112°C; (M+H) 193.

Paso 2: 4-nitrobencil-(5R)-6-[(acetiloxi)(7,8-dihidro-8H-ciclopenta[3,4]pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato:

El 7,9-dihidro-6H-ciclopenta[3,4]pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-2-carboxaldehído (576 mg, 3 mmol) y la solución en THF seco (20 mL) de 4-nitro-bencil éster de ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (1.16 g, 3 mmol) fueron agregados sucesivamente a la solución en acetonitrilo seco (15 mL) de solución de MgBr₂ anhidro:O(Et)₂ (1.65 g, exceso) a una atmósfera de argón y temperatura ambiente. Después de enfriamiento a -20°C, se agregó Et₃N (2.0 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a -20 °C, y se trató con anhídrido acético (1.04 mL) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 0°C, y se agitó por 15 h a 0°C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO₄) y filtrada a través de un tapón de celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de silica gel, luego la columna fue eluida con acetato de etilo:hexano (1:1). Las fracciones recolectadas fueron concentradas a presión reducida, y la mezcla de diastereoisómeros se tomó para el siguiente paso. Sólido amorfo amarillo pálido; rendimiento: 1.5 g, 83%; PF 69°C; (M+H) 620.

Paso 3: ácido (5R),(6Z)-6-(7,8-dihidro-8H-ciclopenta[3,4]pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 4-nitrobencil-(5R)-6-[(acetiloxi)(7,8-dihidro-8H-ciclopenta[3,4]pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato (1.2 g, 1.9 mmol) se disolvió en THF (30 mL) y acetonitrilo (30 mL), y amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.5, 30 mL), y se hidrogenó sobre

Pd/C (10%) a una presión de 2.72×10^5 Pa (40 psi) por 6 hrs. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue filtrada, enfriada a 3°C, y se le agregó NaOH 0.1N para ajustar el pH a 8.5. El filtrado fue concentrado y la capa acuosa fue lavada con acetato de etilo. La capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada a alto vacío a 35°C para producir un precipitado amarillo. El producto fue purificado mediante cromatografía de columna de fase reversa de resina HP21. Inicialmente la columna fue eluida con agua desionizada (2 L) y posteriormente con acetonitrilo 10%: agua. Las fracciones que contenían el producto fueron recolectadas y concentradas a presión reducida y temperatura ambiente. El sólido amarillo fue lavado con acetona, filtrado y secado. Rendimiento: 420 mg, 38%; como cristales amarillos; pf 190°C (Desc.); (M+H+Na) 368.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.38-2.42 (m, 2H), 2.6-2.89 (m, 4H), 6.57 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 8.53 (s, 1H).

Ejemplo 19

Preparación de ácido (5R),(6Z)-7-oxo-6-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetileno)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Preparación de etil 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-carboxaldehído:

Una mezcla de 2-clorociclohexanona (13.2 g, 100 mmol) y tiourea (8.0 g, 101 mmol) se sometió a reflujo en etanol:THF (1:2) por 16 hrs. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y el sólido blanco separado fue filtrado. (12.0 separado) Este se disolvió en etanol anhidro (100 ml) y metóxido de sodio (3.3 g, 63 mmol). A este se le agregó bromopiruvato de etilo (15.0 g) y se agitó a temperatura ambiente por 2 hrs. Luego se sometió a reflujo por 48 hrs. Al final, la mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y concentrada. El residuo fue extraído con cloroformo y fue lavado bien con agua. El producto fue purificado mediante

cromatografía de columna de silica gel, eluyendolo con acetato de etilo 50%:hexano. Semisólido rojo; rendimiento 6.2 g (39%); M+H 251.

El éster fue reducido con LiBH_4 , y el alcohol resultante fue oxidado con MnO_2 activo. El aldehído obtenido se tomó para el siguiente paso.

Paso 3: Preparación de 4-nitrobencil-(5R)-6-[(acetiloxi)(5,6,7,8-tetradihidroimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato:

El 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-carboxaldehído (412 mg, 2.0 mmol) y la solución en THF seco (20 mL) de 4-nitro-bencil éster de ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (770 mg, 2 mmol) fueron agregados sucesivamente a la solución en acetonitrilo seco (15 mL) de solución de MgBr_2 anhidro: $\text{O}(\text{Et})_2$ (1.2 g, 3.0 mmol) a una atmósfera de argón y temperatura ambiente. Después de enfriamiento a -20°C , se agregó Et_3N (2.0 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a -20°C , y se trató con anhídrido acético (1.04 mL) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 0°C , y se agitó por 15 h a 0°C . La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada a través de un tapón de celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de silica gel, luego la columna fue eluida con acetato de etilo:hexano (1:1). Las fracciones recolectadas fueron concentradas a presión reducida, y la mezcla de diastereoisómeros se tomó para el siguiente paso. Sólido amorfo amarillo pálido; rendimiento: 980 mg, 77%; M+H 634.

Paso 4: Preparación de ácido (5R),(6Z)-7-oxo-6-(5,6,7,8-tetradihidroimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetil)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 4-nitrobencil-(5R)-6-[(acetiloxi)(5,6,7,8-tetradihidroimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato (980 mg, 1.55 mmol) se disolvió en THF (20 mL) y

acetonitrilo (10 mL). Se agregó rápidamente polvo de Zn activado recientemente (5.2 g) con amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.5, 28 mL). El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada, enfriada a 3°C, y se le agregó NaOH 0.1N para ajustar el pH a 8.5. El filtrado fue lavado con acetato de etilo y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada a alto vacío a 35°C para producir un precipitado amarillo. El producto fue purificado mediante cromatografía de columna de fase reversa de resina HP21. Inicialmente la columna fue eluida con agua desionizada (2 L) y posteriormente con acetonitrilo 10%: agua. Las fracciones que contenían el producto fueron recolectadas y concentradas a presión reducida y temperatura ambiente. El sólido amarillo fue lavado con acetona, filtrado y secado. Rendimiento: 120 mg, 20%; como cristales amarillos; pf 250°C (Desc.); (M+H+Na) 382. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.9 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 3.2-3.4 (m, 4H), 6.6 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 8.1 (s, 1H).

Ejemplo 20

Preparación de ácido (5R),(6Z)-8-[(9-metil-9H-imidazo[1,2-a][1,3]bencimidazol-2-ilmetileno]-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Preparación de 9-metil-9H-imidazo[1,2-a]bencimidazol-2-carbaldehído:

A una solución agitada de LiBH₄ (1.79 g, 82 mmol) en THF a 0°C se le agregó por gotas 9-metil-9H-imidazo[1,2-a]bencimidazol-2-carboxilato de etilo (2.5 g, 10.3 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo por 2 hrs y se enfrió a temperatura ambiente. Esta se enfrió rápidamente y cuidadosamente con agua enfriada con hielo, y se acidificó con HCl concentrado a pH 4. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h, y se basificó con K₂CO₃. El residuo fue extraído con cloroformo:metanol (3:1) y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se filtró y concentró. Rendimiento 1.3 g (65%). (M+H) 202.

El residuo (1.3 g, 6.4 mmol) se oxidó con MnO_2 (5.0 g) en CH_2Cl_2 a condición de reflujo. Después de la terminación, la mezcla de reacción fue filtrada y concentrada. Se purificó mediante cromatografía de columna de SiO_2 eluyendolo con acetato de etilo:hexano (1:1). Sólido café. Rendimiento: 330 mg (25%); (M+H) 200.

Paso 2: Preparación de 4-nitrobencil-(5R)-6-[(acetiloxi)(9-metil-9H-imidazo[1,2-a]bencimidazol-2-ylmetil)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato:

El 9-metil-9H-imidazo[1,2-a]bencimidazol-2-carbaldehído (330 mg, 1.65 mmol) y la solución en THF seco (20 mL) de 4-nitro-bencil éster de ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (770 mg, 2 mmol) fueron agregados sucesivamente a la solución en acetonitrilo seco (15 mL) de solución de MgBr_2 anhidro: $\text{O}(\text{Et})_2$ (1.2 g, 3.0 mmol) a una atmósfera de argón y temperatura ambiente. Después de enfriamiento a -20°C , se agregó Et_3N (2.0 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a -20°C , y se trató con anhídrido acético (1.04 mL) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 0°C , y se agitó por 15 h a 0°C . La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada a través de un tapón de celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de silica gel, luego la columna fue eluida con acetato de etilo:hexano (1:1). Las fracciones recolectadas fueron concentradas a presión reducida, y la mezcla de diastereoisómeros se tomó para el siguiente paso. Sólido amorfo amarillo pálido; rendimiento: 330 mg, 31%; M+H 628.

Paso 3: Preparación de ácido (5R),(6Z)-6-[(9-metil-9H-imidazo[1,2-a][1,3]bencimidazol-2-ylmetil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 4-nitrobencil-(5R)-6-[(acetiloxi)(9-metil-9H-imidazo[1,2-a]bencimidazol-2-ylmetil)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato (1 g, 1.6 mmol) se disolvió en THF (20 mL) y acetonitrilo (10 mL). Se agregó

215

rápida mente polvo de Zn activado recientemente (5.2 g) con amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.5, 28 mL). El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada, enfriada a 3°C, y se le agregó NaOH 0.1N para ajustar el pH a 8.5. El filtrado fue lavado con acetato de etilo y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada a alto vacío a 35°C para producir un precipitado amarillo. El producto fue purificado mediante cromatografía de columna de fase reversa de resina HP21. Inicialmente la columna fue eluida con agua desionizada (2 L) y posteriormente con acetonitrilo 10%: agua. Las fracciones que contenían el producto fueron recolectadas y concentradas a presión reducida y temperatura ambiente. El sólido amarillo fue lavado con acetona, filtrado y secado. Rendimiento: 140 mg, 23%; como cristales amarillos; *mp* 220°C (Desc.); (M+H+Na) 375. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.4 (s, 3H), 6.54 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.3 (t, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.1 (s, 1H).

Ejemplo 21

Preparación de sal sódica de ácido (5R,6Z)-7-oxo-6-(4H-tieno[2',3':4,5]tiopiran[2,3-b]piridin-2-ilmetileno)-4-tia-1-azabiclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Preparación de 2,3-dihidro-4H-tiopiran[2,3-b]piridin-4-ona:

Una solución de 14 g (61.6 mmol) de ácido 3-(3-carboxi-2-piridiltio)propiónico [preparada como se describe en lit.: *J. Heterocyclic Chem.*, **37**, 379(2000)] y 15 g (185 mmol, 3 eq) de acetato de sodio anhidro, en 200 mL de anhídrido acético se sometió a reflujo (160°C) con agitación, atmósfera de N₂, condiciones secas, por 2 horas. Se enfrió, diluyó con 300 mL de agua, se basificó con solución de hidróxido de amonio al 30% a pH 8-9, se extrajo con cloroformo 3 x 200 mL. Los orgánicos combinados fueron lavados con carbonato ácido de sodio 2 x 60 mL (sol. Sat.), secados, evaporados, produciendo 2.8 g (27%) del compuesto del título, sólido rojizo, *mp* 66-8°C, (M+H)⁺ = 166.2.

218

Paso 2: 4-cloro-2H-tiopiran[2,3-b]piridin-3-carbaldehído:

Una solución de 6.6 g (43 mmol, 1 eq) de oxiclورو de fósforo en 30 mL de cloruro de metileno se agregó por gotas a 3.95 g (43 mmol, 1.25 eq) de dimetilformamida anhidra (0°C, agitación, atm. N₂, condiciones secas) con una velocidad tal para mantener la temperatura entre 0-5°C; la MR se agitó a RT por 2 horas, se enfrió a 0°C y se agregó por gotas una solución de 8.9 g (54 mmol, 1.25 eq.) de 2,3-dihidro-4H-tiopiran[2,3-b]piridin-4-ona en 30 mL de cloruro de metileno, por un período de 20 min. La MR se agitó a RT por 2 horas, se vertió sobre hielo triturado: acetato de sodio, mezcla 4:1, se extrajo con 4 x 150 mL de cloruro de metileno; los orgánicos combinados fueron lavados con agua, secados, evaporados, y produjeron 7.76 g (68%) del compuesto del título; sólido café, pf. 56-8 °C, (M+H)⁺ = 212.6.

Paso 3: 4H-tieno[2',3':4,5]tiopiran[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo:

A una solución de 7.5 g (35 mmol, 1 eq.) de 4-cloro-2H-tiopiran[2,3-b]piridin-3-carbaldehído en 250 mL de cloruro de metileno se le agregaron (en agitación, atm. N₂, condiciones secas): 4.7 g (39 mmol, 1.1 eq) de mercaptoacetato de etilo y 7.2 g (71 mmol, 2 eq.) de trietilamina en 30 mL de cloruro de metileno. La MR se sometió a reflujo, se enfrió rápidamente con 100 mL de agua, los orgánicos fueron separados, el agua se extrajo con 4 x 150 mL de cloruro de metileno, los orgánicos combinados fueron secados y evaporados. El residuo fue purificado sobre una columna de sílica gel usando hexano:acetato de etilo 3:1 como solvente, se produjeron 7.6 g (78%) del compuesto del título, cristales amarillos, pf 113-5°C, (M+H)⁺ = 278.3.

Paso 4: 4H-tieno[2',3':4,5]tiopiran[2,3-b]piridin-2-ilmetanol:

A una solución fría de 7.5 g (27 mmol) de 4H-tieno[2',3':4,5]tiopiran[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo en 300 mL de tetrahidrofurano seco (0°C, atm. N₂, condición seca) se le agregó por gotas 60 mL (60 mmol, 2.1 eq) de solución 1M fría de Hidruro de aluminio y Litio en tetrahidrofurano, y la MR se agitó a RT hasta que la SM desapareció (monitoreado por TLC/MS). Se enfrió a 0°C, la MR fue enfriada rápidamente con solución de ácido fórmico 2N a pH = 8 neutro, y se agitó a RT por 2 horas, se filtró, y el filtrado fue

extraído con cloruro de metileno 4 x 200 mL, los orgánicos combinados fueron secados y evaporados para dar 6.0 g (94%) del compuesto deseado, cristales amarillos, pf 112-4°C, (M+H)⁺ = 236.4.

Paso 5: 4H-tieno[2',3':4,5]tiopiran[2,3-b]piridin-2-carbaldehído:

A una solución de 3.0 g (12.8 mmol) de 4H-tieno[2',3':4,5]tiopiran[2,3-b]piridin-2-ilmetanol en 200 mL de cloroformo, se le agregaron 9.0 gramos (80 mmol, 7 eq.) de óxido de manganeso (IV) activado, y la MR se sometió a reflujo con agitación, atm. N₂, por 12 horas. Se filtró a través de un tapón de celita, el filtrado fue evaporado, y el residuo fue purificado sobre una columna de silica gel, produciendo 2.5 g (86%) del compuesto del título, cristales amarillos, pf 93-5°C, (M+H)⁺ = 234.4.

Paso 6: 4-nitrobencil-(5R)-6-[(acetiloxi)(4H-tieno[2',3':4,5]tiopiran[2,3-b]piridin-2-ilmetil)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato:

En un frasco f.r. seco sellado, inundado con N₂, se agregaron: 4H-tieno[2',3':4,5]tiopiran[2,3-b]piridin-2-carbaldehído 0.6 g (2.57 mmol, 1 eq), THF anhidro (15 mL), ACN anhidro (15 mL), 0.520 g (2.8 mmol, 1.1 eq) de MgBr₂ anhidro, y la MR se agitó a RT por 30 min. A la MR se le agregaron 2.5 mL (14 mmol, 5.4 eq) de trietilamina anhidra, 10 mL de THF anhidro; la RM se enfrió a (-20°C) y se le adicionó 0.95 g de bromopenam (2.5 mmol, 1 eq.); la RM se enfrió a (-20°C) por 6 hrs. A la misma temperatura se agregaron 3 mL (3 mmol, 1.15 eq) de anhídrido acético, la MR se agitó por 15 minutos y se mantuvo a 0°C por 12 horas, se evaporó a sequedad, y el residuo fue extraído con 5 x 80 mL de acetato de etilo. El solvente orgánico fue evaporado, y el residuo fue purificado en una columna de silica gel (solvente hexano:acetato de etilo 4:1) y produjo 0.880 g (52%) del compuesto del título, cristales amarillentos, pf. 141-3°C, (M+H)⁺ = 661.6.

Paso 7: sal sódica de ácido (5R,6Z)-7-oxo-6-(4H-tieno[2',3':4,5]tiopiran[2,3-b]piridin-2-ilmetil)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Una solución de 4-nitrobenzil-(5R)-6-[(acetiloxi)(4H-tieno[2',3':4,5]tiopiran[2,3-b]piridin-2-)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato, 0.8 g (1.21 mmol, 1 eq) en 40 mL de THF y 40 mL de solución de amortiguador de fosfato (pH = 6.36) fue hidrogenada a 2.72×10^5 Pa (40 psi) por 3 horas en presencia de 0.4 g de catalizador de Paladio sobre carbón al 10%. La MR fue filtrada a través de un tapón de celita, el filtrado se ajustó a pH = 8.0, se concentró al vacío, el residuo fue purificado en una columna de fase reversa (amberlite) usando 5%..10% de mezcla de ACN/agua como solvente que produjo 0.103 g (21%) del compuesto del título, cristales rojizos, pf. 362.4°C, (M+H)⁺ = 409.5. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 4.12 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.76 (t, 1H), 8.28 (d, 1H).

Ejemplo 22

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-[(5-metil-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[e][1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)metilen]-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Preparación de (8-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d][1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metanol:

A un frasco de fondo redondo se le cargó 3.78 gramos de 2-acetilciclopentanona, 3.52 gramos de (5-amino-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-metanol. La mezcla se sometió a reflujo por 18 horas. Luego se enfrió a 23°C y se concentró hasta 5 ml. Luego, se agregaron 50 ml de etil éter, y el precipitado fue filtrado y secado al vacío para producir 2.0 gramos de producto. Este compuesto se usó directamente para el siguiente paso. MS: 205.2 (M+H). H-NMR (DMSO) δ 5.55 (t, 1H, OH, J = 6.2 Hz), 4.63 (d, 2H, J=6.2Hz), 3.28 (m, 2H), 3.02 (t, 2H, CH₂, J=6.8Hz), 2.51 (s, 3H, CH₃), 2.27 (m, 2H, CH₂).

Paso 2: Preparación de 8-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d][1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-carbaldehído

A un frasco de fondo redondo se le cargaron 0.17 ml de DMSO y 1 ml de diclorometano. La mezcla se enfrió a $-50 \sim -60^{\circ}\text{C}$. Luego se inyectó de una vez al frasco una mezcla de 0.1 ml de cloruro de oxalilo y 2 ml de diclorometano. La mezcla se agitó a la misma temperatura por otros 5 minutos. Luego se agregaron 0.174 gramos de (8-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d][1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-metanol en 2 ml de diclorometano en 2 minutos. La mezcla se agitó a $-50 \sim -60^{\circ}\text{C}$ por quince minutos y se agregaron 0.7 ml de trietilamina. Después de otros cinco minutos, el medio de reacción se calentó a 23°C , y se agregó una mezcla de 20 ml de agua y 200 ml de diclorometano. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio. El filtrado del agente secante y el concentrado del filtrado produjo 0.153 gramos de producto (89%). MS: 203.1 (M+H). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 10.24 (s, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.67 (s, 3H, CH_3), 2.44 (m, 2H, CH_2).

Paso 3: 4-nitrobencil-(5R)-6-[(acetiloxi)(5-metil-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[el][1,2,4]triazol[1,5-a]pirimid-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato:

El 8-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d][1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-carbaldehído (153 mg, 0.75 mmol) y la solución en THF seco (20 mL) de 4-nitro-bencil éster de ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (770 mg, 2 mmol) fueron agregados sucesivamente a la solución en acetonitrilo seco (15 mL) de MgBr_2 anhidro: $\text{O}(\text{Et})_2$ (1.2 g, 3.0 mmol) a una atmósfera de argón y temperatura ambiente. Después de enfriamiento a -20°C , se agregó Et_3N (2.0 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a -20°C , y se trató con anhídrido acético (1.04 mL) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 0°C , y se agitó por 15 h a 0°C . La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada a través de un tapón de celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de silica gel, luego la columna fue eluida con acetato de etilo:hexano (1:1). Las fracciones recolectadas fueron

concentradas a presión reducida, y la mezcla de diastereoisómeros se tomó para el siguiente paso. Sólido amorfo amarillo pálido; rendimiento: 200 mg, 42%; M+H 631.

Paso 4: Preparación de ácido (5R,6Z)-6-[(5-metil-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[e][1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)metilen]-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 4-nitrobencil-(5R)-6-[(acetiloxi)(5-metil-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[e][1,2,4]triazol[1,5-a]pirimid-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato (200 mg, 0.31 mmol) se disolvió en THF (20 mL) y acetonitrilo (10 mL), y amortiguador de fosfato (pH 6.5) (20 ml) y se hidrogenó sobre Pd/C (10%) (200 mg) a presión de 2.72×10^5 Pa (40 psi). Al final, la mezcla de reacción fue filtrada, enfriada a 3°C, y se le agregó NaOH 0.1N para ajustar el pH a 8.5. El filtrado fue lavado con acetato de etilo y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada a alto vacío a 35°C para producir un precipitado amarillo. El producto fue purificado mediante cromatografía de columna de fase reversa de resina HP21. Inicialmente la columna fue eluida con agua desionizada (2 L) y posteriormente con acetonitrilo 10%: agua. Las fracciones que contenían el producto fueron recolectadas y concentradas a presión reducida y temperatura ambiente. El sólido amarillo fue lavado con acetona, filtrado y secado. Rendimiento: 15 mg, 13%; como cristales amarillos; pf 250°C (Desc.); (M+H+Na) 378. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 6.80 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.24 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.25 (m, 2H).

Ejemplo 23

Preparación de sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-[(7-(etoxicarbonil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-e][1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)metilen]-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Preparación de etil éster de ácido 2-hidroximetil-8,9-dihidro-6H-1,3,4,7,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-7-carboxílico

A un frasco de fondo redondeado se le cargó 8.56 gramos de etil éster de ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico, 10.3 ml de dimetilformamida dimetilacetal, y la mezcla se sometió a reflujo a 90°C por dos horas. Luego se virtió en 75 ml de agua y se extrajo con 2 x 250 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con 50 ml de salmuera y secadas sobre sulfato de magnesio. El filtrado del agente de secado y el concentrado produjo 28 gramos de etil éster de ácido 3-dimetilaminometilen-4-oxo-piperidin-1-carboxílico. Este material (12.8 gramos) fue luego cargado en un frasco de fondo redondo junto con 3.42 gramos de (5-amino-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-metanol, y 100 ml de 2-metoxietanol. La mezcla se sometió a reflujo por 18 horas. Luego se enfrió a 23°C y se concentró hasta 5 ml. Luego se agregaron 50 ml de etil éster, y el precipitado fue filtrado y secado al vacío para producir 1.5 gramos de producto. MS: 278.1 (M+H). H-NMR (CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.78 (s, 2H, CH₂), 4.22 (q, 2H, J=4.8Hz), 3.75 (t, 2H, CH₂, J=4Hz), 3.51 (t, 2H, J=4Hz), 1.32 (m, 3H, CH₃, J=4.8Hz).

Paso 2: Preparación de etil éster de ácido 2-formil-8,9-dihidro-6H-1,3,4,7,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-7-carboxílico

El etil éster de ácido 2-hidroximetil-8,9-dihidro-6H-1,3,4,7,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-7-carboxílico (381 mg, 3 mmol) se convirtió en etil éster de ácido 2-formil-8,9-dihidro-6H-1,3,4,7,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-7-carboxílico (690 mg, 89% rendimiento) mediante el procedimiento indicado en el Ejemplo 22, (Paso 2).

MS: 276.1 (M+H). H-NMR (CDCl₃) δ 10.24 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.23 (q, 2H, CH₂, J=7.2Hz), 4.13 (t, 2H, CH₂, J=7.2Hz), 3.39 (t, 2H, CH₂, J=5.7Hz), 1.34 (t, 3H, CH₃, J=7.2Hz).

Paso 3: 2-[(acetiloxi)((5R)-6-bromo-2-[(4-nitrobencil)oxi]carbonil))-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-il)metil]-8,9-dihidropirido[3,4-el][1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-7(6H)-carboxilato de etilo:

El etil éster de ácido 2-formil-8,9-dihidro-6H-1,3,4,7,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-7-carboxílico (550 mg, 2 mmol) y la solución en THF seco (20 mL) de 4-nitro-bencil éster de ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-

aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (770 mg, 2 mmol) fueron agregados sucesivamente a la solución en acetonitrilo seco (15 mL) de MgBr_2 anhidro: $\text{O}(\text{Et})_2$ (1.2 g, 3.0 mmol) a una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después de enfriamiento a -20°C , se agregó Et_3N (2.0 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a -20°C , y se trató con anhídrido acético (1.04 mL) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 0°C , y se agitó por 15 h a 0°C . La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada a través de un tapón de celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de silica gel, luego la columna fue eluida con acetato de etilo:hexano (1:1). Las fracciones recolectadas fueron concentradas a presión reducida, y la mezcla de diastereoisómeros se tomó para el siguiente paso. Sólido amorfo amarillo pálido; rendimiento: 200 mg, 15%; $\text{M}+\text{H}$ 703.

Paso 4: Preparación de ácido (5R,6Z)-6-([7-(etoxicarbonil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-e][1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il]metileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 2-((acetiloxi)((5R)-6-bromo-2-(((4-nitrobenzil)oxi)carbonil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-il)metil)-8,9-dihidropirido[3,4-e][1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-7(6H)-carboxilato de etilo (220 mg, 0.28 mmol) se disolvió en THF (20 mL) y acetonitrilo (10 mL), y amortiguador de fosfato (pH 6.5) (20 mL) y se hidrogenó sobre Pd/C (10%) (200 mg) a presión de 2.72×10^5 Pa (40 psi). Al final, la mezcla de reacción fue filtrada, enfriada a 3°C , y se le agregó NaOH 0.1N para ajustar el pH a 8.5. El filtrado fue lavado con acetato de etilo y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada a alto vacío a 35°C para producir un precipitado amarillo. El producto fue purificado mediante cromatografía de columna de fase reversa de resina HP21. Inicialmente la columna fue eluida con agua desionizada (2 L) y posteriormente con acetonitrilo 10%: agua. Las fracciones que contenían el producto fueron recolectadas y concentradas a presión reducida y temperatura ambiente. El sólido amarillo fue lavado con acetona, filtrado y secado. Rendimiento: 15 mg, 2%; como cristales amarillos; $\text{pf} >250^\circ\text{C}$

(Desc.); (M+H+Na) 449. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.61 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.74 (m, 2H, CH₂), 4.13 (q, 2H, J=5.4Hz), 3.84 (s, m, 2H, CH₂), 1.22 (t, 3H, CH₃, J=5.7Hz).

Ejemplo 24

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-(8',9'-dihidro-6'H-espiro[1.3-dioxalan-2,7'-[1,2,4]triazol[1,5-a]quinazolin]-2'-il]metilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Preparación de 2-hidroxi-metil-8,9-dihidro-6H-[1,2,4]triazol[1,5-a]quinazolin-7-etilen cetal

A un frasco de fondo redondeado se le cargó 15.6 gramos de 1,4-ciclohexadiona mono-etilen cetal, 11.9 g de dimetilformamida dimetilacetal, y la mezcla se sometió a reflujo a 90°C por dos horas. Luego se vertió en 75 ml de agua y se extrajo con 2 x 250 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con 50 ml de salmuera y secadas sobre sulfato de magnesio. El filtrado del agente de secado y el concentrado produjo 28 gramos de 3-dimetilaminometilen-4-oxo-ciclohexano. El producto crudo fue luego cargado en un frasco de fondo redondo junto con 11.9 gramos de (5-amino-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-metanol, y 100 ml de 2-metoxietanol. La mezcla se sometió a reflujo por 18 horas. Luego se enfrió a 23°C y se concentró hasta 5 ml. Luego se agregaron 50 ml de etil éster, y el precipitado fue filtrado y secado al vacío para producir 2.0 gramos (8% rendimiento) de producto. MS: 263 (M+H). ^1H -NMR (CDCl₃) δ 8.51 (s, 1H), 5.17 (s, 2H, CH₂), 4.08 (s, 4H, OCH₂CH₂O), 3.42 (t, 2H, CH₂, J=5.1Hz), 3.07 (s, 2H, CH₂), 2.15 (t, 3H, CH₃, J=5.1Hz).

Paso 2: Preparación de 7-etilencetal-6,7,8,9-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]quinazolin-2-carbaldehído

A un frasco de fondo redondo se le cargaron 5 ml de DMSO y 5 ml de diclorometano. La mezcla se enfrió a -50 ~ -60°C. Luego se inyectó de una vez al frasco una mezcla de 1 ml de cloruro de oxalilo y 5 ml de

diclorometano. La mezcla se agitó a la misma temperatura por otros 5 minutos. Luego se agregó 2-hidroximetil-8,9-dihidro-6H-[1,2,4]triazol[1,5-a]quinazolin-7-etilen cetal (1.31 g, 5 mmol) en 20 ml de diclorometano en 2 minutos. La mezcla se agitó a $-50 \sim -60^{\circ}\text{C}$ por quince minutos y se agregaron 0.7 ml de trietilamina. Después de otros cinco minutos, el medio de reacción se calentó a 23°C , y se agregó una mezcla de 20 ml de agua y 200 ml de diclorometano. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio. El filtrado del agente secante y el concentrado del filtrado produjo 910 mg de producto (70%). MS: 261 (M+H). H-NMR (CDCl_3) δ 10.26 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 4.08 (s, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.49 (t, 2H, $J=6.9\text{Hz}$), 3.11 (s, 2H), 2.18 (t, 3H, CH_3 , $J=6.9\text{Hz}$), 2.44 (m, 2H, CH_2).

Paso 3: Preparación de 4-nitrobencil-(5R)-6-[(acetiloxi)(8',9'-dihidro-6'H-espiro[1,31-dioxalan-2,7'-[1,2,4]triazol[1,5-a]quinazolin]-2'-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato:

El 7-etilencetal-6,7,8,9-tetrahidro- [1,2,4]triazol[1,5-a]quinazolin-2-carbaldehído (780 mg, 3 mmol) y la solución en THF seco (20 mL) de 4-nitrobencil éster de ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (1.15 g, 3 mmol) fueron agregados sucesivamente a la solución en acetonitrilo seco (15 mL) de MgBr_2 anhidro: $\text{O}(\text{Et})_2$ (1.2 g, 3.0 mmol) a una atmósfera de argón y temperatura ambiente. Después de enfriamiento a -20°C , se agregó Et_3N (2.0 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a -20°C , y se trató con anhídrido acético (1.04 mL) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 0°C , y se agitó por 15 h a 0°C . La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada a través de un tapón de celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de sílica gel, luego la columna fue eluida con acetato de etilo:hexano (1:1). Las fracciones recolectadas fueron concentradas a presión reducida, y la mezcla de diastereoisómeros se tomó para el siguiente paso. Sólido amorfo amarillo pálido; rendimiento: 300 mg, 15%; M+H 688.8.

225

Paso 4: Preparación de ácido (5R,6Z)-6-(8',9'-dihidro-6'H-espiro[1,3-dioxalan-2,7'-[1,2,4]triazol[1,5-a]quinazolin]-2'-il)metilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 4-nitrobencil-(5R)-6-[(acetiloxi)(8',9'-dihidro-6'H-espiro[1,3]-dioxalan-2,7'-[1,2,4]triazol[1,5-a]quinazolin]-2'-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato (300 mg, 0.43 mmol) se disolvió en THF (20 mL) y acetonitrilo (10 mL), y amortiguador de fosfato (pH 6.5) (20 ml) y se hidrogenó sobre Pd/C (10%) (200 mg) a presión de 2.72×10^5 Pa (40 psi). Al final, la mezcla de reacción fue filtrada, enfriada a 3°C, y se le agregó NaOH 0.1N para ajustar el pH a 8.5. El filtrado fue lavado con acetato de etilo y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada a alto vacío a 35°C para producir un precipitado amarillo. El producto fue purificado mediante cromatografía de columna de fase reversa de resina HP21. Inicialmente la columna fue eluida con agua desionizada (2 L) y posteriormente con acetonitrilo 10%: agua. Las fracciones que contenían el producto fueron recolectadas y concentradas a presión reducida y temperatura ambiente. El sólido amarillo fue lavado con acetona, filtrado y secado. Rendimiento: 15 mg, 9%; cristales amarillos; pf >250°C (Desc.); (M+H+Na) 435.9. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.50 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.05 (s, 4H, OCH₂CH₂O), 3.28 (m, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.13 (t, 3H, CH₃, J=4.8Hz).

Ejemplo 26

Preparación de sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-[(5-metil-6,7,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazol[1,5-a]quinazolin-2-il)metilen]-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Preparación de (5-metil-6,7,8,9-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]quinazolin-2-il)-metanol

A un frasco de fondo redondeado se le cargó 4.2 gramos de 2-acetilciclohexanona, 3.52 gramos de (5-amino-1H-[1,2,3]triazol-3-il)-metanol y 50 ml de 2-metoxietanol. La mezcla se sometió a reflujo por 18 horas. Luego se enfrió a 23°C y se concentró hasta 5 ml. Luego se agregaron 50

228

ml de etil éster, y el precipitado fue filtrado y secado al vacío para producir 3.32 gramos de producto. Rendimiento 49%. Este compuesto se usó directamente en el siguiente paso. MS: 219.2 (M+H). ¹H-NMR (DMSO) δ 5.49 (t, 1H, OH, J=4.6Hz), 4.61 (d, 2H, J=6Hz), 3.24 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.52 (s, 2H), 1.84 (m, 4H).

Paso 2: Preparación de 5-metil-6,7,8,9-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]quinazolin-2-carbaldehído

A un frasco de fondo redondo se le cargó 1 ml de DMSO y 5 ml de diclorometano. La mezcla se enfrió a -50 ~ -60°C. Luego se inyectó de una vez al frasco una mezcla de 1 ml de cloruro de oxalilo y 2 ml de diclorometano. La mezcla se agitó a la misma temperatura por otros 5 minutos. Luego se agregaron 0.218 gramos de (5-metil-6,7,8,9-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]quinazolin-2-il)-metanol en 2 ml de diclorometano en 2 minutos. La mezcla se agitó a -50 ~ -60°C por quince minutos y se agregaron 0.7 ml de trietilamina. Después de otros cinco minutos, el medio de reacción se calentó a 23°C, y se agregó una mezcla de 20 ml de agua y 200 ml de diclorometano. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio. El filtrado del agente secante y el concentrado del filtrado produjo 0.126 gramos de producto (99%). MS: 217.1 (M+H). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 10.20 (s, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.63 (s, 3H, CH₃), 2.00 (m, 4H).

Paso 3: Preparación de 4-nitrobencil-(5R)-6-[(acetiloxi)(5-metil-6,7,8,9-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]quinazolin-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato:

El 5-metil-6,7,8,9-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]quinazolin-2-carbaldehído (432 mg, 2 mmol) y la solución en THF seco (20 mL) de 4-nitro-bencil éster de ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (770 mg, 2 mmol) fueron agregados sucesivamente a la solución en acetonitrilo seco (15 mL) de MgBr₂ anhidro:O(Et)₂ (1.2 g, 3.0 mmol) a una atmósfera de argón y temperatura ambiente. Después de enfriamiento a -20°C, se agregó Et₃N (2.0 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a -20 °C, y se trató con anhídrido acético (1.04 mL) en una porción. La

227

mezcla de reacción se calentó a 0°C, y se agitó por 15 h a 0°C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO₄) y filtrada a través de un tapón de celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de silica gel, luego la columna fue eluida con acetato de etilo:hexano (1:1). Las fracciones recolectadas fueron concentradas a presión reducida, y la mezcla de diastereoisómeros se tomó para el siguiente paso. Sólido amorfo amarillo pálido; rendimiento: 600 mg, 47%; M+H 644.7.

Paso 4: Preparación de ácido (5R,6Z)-6-[(5-metil-6,7,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazol[1,5-a]quinazolin-2-il)metil]-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 4-nitrobenzil-(5R)-6-[(acetiloxi)(5-metil-6,7,8,9-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]quinazolin-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato (600 mg, 0.93 mmol) se disolvió en THF (20 mL) y acetonitrilo (20 mL), y amortiguador de fosfato (pH 6.5) (20 ml) y se hidrogenó sobre Pd/C (10%) (200 mg) a presión de 2.72×10^5 Pa (40 psi). Al final, la mezcla de reacción fue filtrada, enfriada a 3°C, y se le agregó NaOH 0.1N para ajustar el pH a 8.5. El filtrado fue lavado con acetato de etilo y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada a alto vacío a 35°C para producir un precipitado amarillo. El producto fue purificado mediante cromatografía de columna de fase reversa de resina HP21. Inicialmente la columna fue eluida con agua desionizada (2 L) y posteriormente con acetonitrilo 10%: agua. Las fracciones que contenían el producto fueron recolectadas y concentradas a presión reducida y temperatura ambiente. El sólido amarillo fue lavado con acetona, filtrado y secado. Rendimiento: 37 mg, 11%; como cristales amarillos; pf 250°C (Desc.); (M+H+Na) 392. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.90 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.55 (m, 3H), 1.78 (m, 4H).

230

Ejemplo 26

Preparación de sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-[[5-metoxi-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[e]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-yl]metileno]-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Preparación de 4-metoxi-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-2-ilamina

(SM: Ross, L.O.; Goodman, L; Baker, B. R. J. Am. Chem. Soc. 1959, 81, 3108)

5.3 gramos de 4-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-2-ilamina se disolvieron en 200 ml de xileno y 30 ml de etanol absoluto. Luego se agregaron 5.4 gramos de metóxido de sodio, y la mezcla de reacción se sometió a reflujo por 3 horas. Luego el solvente fue removido al vacío, y se agregaron 100 ml de agua al residuo. La torta se filtró y lavó con agua (50 ml). El sólido se sometió a vacío adicional para secarlo durante varias horas. El producto deseado pesó 4.8 gramos (98% rendimiento). Pf: 133.8 ~ 134.9 °C. MS: 166.2.0 (M+H).

Paso 2: Preparación de etil éster de ácido 5-metoxi-7,8-dihidro-6H-3,4,8b-triaza-as-indacen-2-carboxílico

4.8 gramos (29 mmol) de 4-etoxi-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-2-ilamina se disolvieron en 100 ml de THF seco. Luego se agregó bromopiruvato (5.4 ml) por gotas durante 5 minutos. La mezcla se agitó a 23°C por una hora. Esta fue luego filtrada y lavada con éter para dar 8.7 gramos de sólido. Este sólido fue luego disuelto en 50 ml de etanol y se sometió a reflujo por dos horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y se dividió entre 350 ml de cloroformo y 200 ml de carbonato ácido de sodio saturado. La capa orgánica fue separada y secada sobre sulfato de magnesio. El filtrado del agente de secado y la concentración produjo 5.3 gramos de producto (70% rendimiento).

PF: 105 ~106 °C. (M+H) 262.

Paso 3: Preparación de 5-metoxi-7,8-dihidro-6H-3,4,8b-triaza-as-indacen-2-carbaldehído

5.2 gramos (19.8 mmol) de etil éster de ácido 5-metoxi-7,8-dihidro-6H-3,4,8b-triaza-as-indacen-2-carboxílico se disolvieron en 40 ml de diclorometano, y luego se enfrió a -78°C. Luego se agregó DIBAL (1M, 30 ml, 1.5 eq.) en cinco minutos. El medio de reacción fue luego enfriado rápidamente con 2 ml de etanol, y se dividió entre 350 ml de diclorometano y 100 ml de hidróxido de sodio 1N. La capa acuosa fue lavada con otros 150 ml de cloroformo, y la capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato de magnesio y se filtró y concentró para dar el correspondiente alcohol. El alcohol es luego disuelto en 150 ml de diclorometano, y luego se agregaron 10 gramos de dióxido de manganeso. La mezcla se agitó a 23°C por dos horas. La mezcla de reacción fue luego filtrada a través de un tapón de celita, y fue filtrada para dar 1.1 gramos (68%) del aldehído deseado. PF: 235.2 ~236.3 °C; MS: 218.1 (M+H).

Paso 4: Preparación de 4-nitro-bencil éster de ácido 6-[acetoxi-(5-metoxi-7,8-dihidro-6H-3,4,8b-triaza-as-indacen-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Una solución en 30 ml de acetonitrilo de 5-metoxi-7,8-dihidro-6H-3,4,8b-triaza-as-indacen-2-carbaldehído (660 mg, 3 mmol) se agregó a 1.03 gramos de eterato de bromuro de magnesio. La mezcla se agitó a 23°C por media hora. Luego, una solución en 30 ml de THF de 4-nitro-bencil éster de ácido 6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-carboxílico (1.155 gramos, 1 eq.) se inyectó por un minuto, y la mezcla de reacción fue luego enfriada a -20°C. Luego se inyectó trietilamina (0.7 ml, eq.), y la mezcla de reacción se agitó por cinco horas a -20°C. Luego se inyectó anhídrido acético (0.377 ml, eq.), y la mezcla de reacción se dejó a cero grados por 18 horas. El medio de reacción fue luego diluido con 400 ml de acetato de etilo y lavado con 100 ml de ácido cítrico al 5%, 100 ml de carbonato ácido de sodio saturado, y 100 ml de salmuera. La capa orgánica fue luego secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada. La cromatografía flash de columna, usando acetato de etilo al 20% en hexano produjo 1.8 gramos de producto. (93% rendimiento); PF: 118.7 ~119.1 °C; MS: 645.9 (M+H).

230

Paso 5: Preparación de ácido 6-(5-metoxi-7,8-dihidro-6H-3,4,8b-triaza-as-indacen-2-ilmetil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 4-nitro-bencil éster de ácido 6-[acetoxi-(5-metoxi-7,8-dihidro-6H-3,4,8b-triaza-as-indacen-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (966 mg, 1.4 mmol) se suspendió en 20 ml de THF y 20 ml de amortiguador de fosfato acuoso de pH=6.5. Luego la mezcla se sometió a hidrógeno de 3.06×10^5 Pa (45 psi) por dos horas. Luego fue filtrada a través de un tapón de celita y concentrada al vacío para remover la mayoría del THF. Luego la solución fue enfriada a zero grados y se basificó a pH =8 con hidróxido de sodio 1N. Luego, esta fue purificada mediante HPLC de fase reversa usando 1 litro de agua, seguido de acetonitrilo 5% ~ 25% y agua. Luego el agua fue removida mediante concentración al vacío, y se recolectaron 100 mg de producto.

PF: >250 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.12 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 6.19 (s, 3H), 5.36 (m, 2H), 5.05 (m, 2H), 4.43 (m, 2H); MS: 371.2 (M+H).

Ejemplo 27

Preparación de sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-((5-[2-(benciloxi)etoxi]-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[e]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)metil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Preparación de 4-bencilloxi-etoxi-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-2-ilamina

(SM: Ross, L.O.; Goodman, L; Baker, B. R. J. Am. Chem. Soc. 1959, 81, 3108)

A una suspensión agitada de NaH (60%, 552 mg) en THF se le agregó lentamente 2-bencilloxi-etanol (3.38 g, 20 mmol) a temperatura ambiente. Después de la adición, se disolvieron 3.28 gramos (19.4 mmol) de 4-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-2-ilamina en 200 mL de THF y se agregaron a esta, y la mezcla se sometió a reflujo por 3 horas. Luego el

233

solvente fue removido al vacío, y se agregaron 100 ml de agua al residuo. El producto fue extraído con cloroformo; lavado bien con agua y secado sobre MgSO_4 anhidro. Se filtró y se concentró. Sólido de baja fusión; Rendimiento: 4.2 gramos (73%); (M+H) 286.1.

Paso 2: Preparación de etil éster de ácido 5-bencilloxi-7,8-dihidro-6H-3,4,8b-triaza-as-indacen-2-carboxílico

6.0 gramos (21 mmol) de 4-benciloxi-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-2-ilamina se disolvieron en 100 ml de THF seco. Luego se agregó bromopiruvato (8 ml) por gotas durante 5 minutos. La mezcla se agitó a 23°C por una hora. Esta fue luego filtrada y lavada con éter para dar un sólido. Este sólido fue luego disuelto en 50 ml de etanol y se sometió a reflujo por dos horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y se dividió entre 350 ml de cloroformo y 200 ml de carbonato ácido de sodio saturado. La capa orgánica fue separada y secada sobre sulfato de magnesio. El filtrado del agente de secado y la concentración produjo 5.36 gramos de producto (67% rendimiento). (M+H) 382.1.

Paso 3: Preparación de 5-bencilloxi-7,8-dihidro-6H-3,4,8b-triaza-as-indacen-2-carbaldehído

3.81 gramos (10 mmol) de etil éster de ácido 5-bencilloxi-7,8-dihidro-6H-3,4,8b-triaza-as-indacen-2-carboxílico se disolvieron en 40 ml de diclorometano, y luego se enfrió a -78°C . Luego se agregó DIBAL (1M, 30 ml, 1.5 eq.) en cinco minutos. El medio de reacción fue luego enfriado rápidamente con 2 ml de etanol, y se dividió entre 350 ml de diclorometano y 100 ml de hidróxido de sodio 1N. La capa acuosa fue lavada con otros 150 ml de cloroformo, y la capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato de magnesio y se filtró y concentró para dar el correspondiente alcohol. El alcohol es luego disuelto en 150 ml de diclorometano, y luego se agregaron 10 gramos de dióxido de manganeso. La mezcla se agitó a 23°C por dos horas. La mezcla de reacción fue luego filtrada a través de un tapón de celita, y fue filtrada para dar 2.25 gramos (67%) del aldehído deseado. MS: 338 (M+H).

Paso 4: Preparación de 4-nitro-bencil éster de ácido 6-[acetoxi-(5-benciloxi)metoxi-7,8-dihidro-6H-3,4,8b-triaza-as-indacen-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Una solución en 30 ml de acetonitrilo de 5-benciloxietoxi-7,8-dihidro-6H-3,4,8b-triaza-as-indacen-2-carbaldehído (676 mg, 2 mmol) se agregó a 1.03 gramos de eterato de bromuro de magnesio. La mezcla se agitó a 23°C por media hora. Luego, una solución en 30 ml de THF de 4-nitro-bencil éster de ácido 6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-carboxílico (770 mg, 2 mmol) se inyectó por un minuto, y la mezcla de reacción fue luego enfriada a -20°C. Luego se inyectó trietilamina (0.7 ml, eq.), y la mezcla de reacción se agitó por cinco horas a -20°C. Luego se inyectó anhídrido acético (0.377 ml, eq.), y la mezcla de reacción se dejó a cero grados por 18 horas. El medio de reacción fue luego diluido con 400 ml de acetato de etilo y lavado con 100 ml de ácido cítrico al 5%, 100 ml de carbonato ácido de sodio saturado, y 100 ml de salmuera. La capa orgánica fue luego secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada. La cromatografía flash de columna, usando acetato de etilo al 20% en hexano produjo 1.05 gramos de producto. (68% rendimiento); MS: 765.8 (M+H).

Paso 5: Preparación de ácido (5R,6Z)-6-((5-[2-(benciloxi)etoxi]-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[elimidazol[1,2-a]pirimidin-2-il)metilen]-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 4-nitro-bencil éster de ácido 6-[acetoxi-(5-benciloxi)metoxi-7,8-dihidro-6H-3,4,8b-triaza-as-indacen-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (966 mg, 1.2 mmol) se suspendió en 20 ml de THF y 20 ml de amortiguador de fosfato acuoso de pH=6.5. Luego la mezcla se sometió a hidrógeno de 3.06×10^5 Pa (45 psi) por dos horas. Luego fue filtrada a través de un tapón de celita y concentrada al vacío para remover la mayoría del THF. Luego la solución fue enfriada a zero grados y se basificó a pH =8 con hidróxido de sodio 1N. Luego, esta fue purificada mediante HPLC de fase reversa usando 1 litro de agua, seguido de acetonitrilo 5% ~ 25% y agua. Luego el agua fue removida mediante concentración al vacío, y se recolectaron 100 mg de producto. PF: >250 °C. H-NMR (DMSO) δ 7.66 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.08 (m, 5H), 6.87 (s, 1H), 6.85

(s, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.29 (m, 2H, CH₂), 3.65 (m, 2H, CH₂), 2.73 (m, 2H, CH₂), 2.46 (m, 2H, CH₂), 2.02 (m, 2H, CH₂).

MS: 491.1 (M+H).

Ejemplo 28

Preparación de sal sódica de ácido (6R,6Z)-6-(2,3-dihidro[1,3]tiazol[3,2-a]bencimidazol-6-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Preparación de (2,3-dihidro-benzo[4,5]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il)-metanol

A un frasco de fondo redondo se le agregaron 2.83 gramos de metil éster de ácido 2-tioxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, 2.55 gramos de dibromoetano y 50 ml de DMF y 50 ml de etanol. La mezcla se sometió a reflujo por 10 horas. Luego se concentró a sequedad en un evaporador rotatorio. El sólido fue luego disuelto en 100 ml de THF y posteriormente se inyectaron 20 ml de LiAlH₄ (en THF) en cinco minutos. El medio de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Seguido se adicionó etanol (~10 ml), seguido de 50 ml de HCl 2N. La capa acuosa se ajustó a Ph básico de 14 con hidróxido de sodio 10N. El acuoso fue extraído con 2 x 500 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio. El filtrado del agente de secado y el concentrado produjo 2.04 gramos (60%) de producto. MS: 207.0 (M+H). H-NMR (DMSO) δ 7.34 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 5.15 (m, 1H, OH), 4.53 (m, 2H, CH₂), 4.34 (m, 2H, CH₂), 4.00 (m, 2H, CH₂).

Paso 2: Preparación de 2,3-dihidro-benzo[4,5]imidazo[2,1-b]tiazol-7-carbaldehído:

A una mezcla pre-enfriada (-50 ~ -60°C) de 1.7 ml de DMSO y 5 ml de diclorometano se le inyectó a una solución en 20 ml de diclorometano de cloruro de oxalilo en cinco minutos. La mezcla se agitó por otros cinco minutos a la misma temperatura. Luego se inyectaron 1.9 gramos de (2,3-dihidro-benzo[4,5]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il)-metanol en una mezcla de 20 ml

de diclorometano y 20 ml de THF, por dos minutos. La mezcla se mantuvo agitada a $-50 \sim -60^{\circ}\text{C}$ por 15 minutos. Luego se inyectaron 7 ml de trietilamina de una vez, y después de otros 5 minutos, el baño de enfriamiento fue removido, y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente por si sola. Luego se agregó agua (100 ml) y el medio de reacción se extrajo con 2 x 200 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio. El filtrado del agente de secado y el concentrado produjo 1.2 gramos de producto (64%). MS: 205.5 (M+H). H-NMR (CDCl_3) δ 9.98 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 4.33 (m, 2H), 3.99 (m, 2H, CH_2).

Paso 3: Preparación de 4-nitro-bencil éster de ácido 6-[acetoxi-(2,3-dihidro-benzo[4,5]imidazo[2,1-b]tiazol-6-il)-metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Una solución en 30 ml de acetonitrilo de 2,3-dihidro-benzo[4,5]imidazo[2,1-b]tiazol-7-carbaldehído (610 mg, 2 mmol) se agregó a 1.03 gramos de eterato de bromuro de magnesio. La mezcla se agitó a 23°C por media hora. Luego, una solución en 30 ml de THF de 4-nitro-bencil éster de ácido 6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-carboxílico (770 mg, 2 mmol) se inyectó por un minuto, y la mezcla de reacción fue luego enfriada a -20°C . Luego se inyectó trietilamina (0.7 ml, eq.), y la mezcla de reacción se agitó por cinco horas a -20°C . Luego se inyectó anhídrido acético (0.377 ml, eq.), y la mezcla de reacción se dejó a cero grados por 18 horas. El medio de reacción fue luego diluido con 400 ml de acetato de etilo y lavado con 100 ml de ácido cítrico al 5%, 100 ml de carbonato ácido de sodio saturado, y 100 ml de salmuera. La capa orgánica fue luego secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada. La cromatografía flash de columna, usando acetato de etilo al 20% en hexano produjo 690 mg de producto. (54% rendimiento); MS: 630.8 (M+H).

Paso 4: Preparación de ácido (5R,6Z)-6-(2,3-dihidro[1,3]tiazol[3,2-a]bencilimidazol-6-ilmetil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 4-nitro-bencil éster de ácido 6-[acetoxi-(2,3-dihidro-benzo[4,5]imidazo[2,1-b]tiazol-6-il)-metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (690 mg, 1.1 mmol) se suspendió en 20 ml de THF y 20 ml de amortiguador de fosfato acuoso de pH=6.5. Luego la mezcla se sometió a hidrógeno de 3.06×10^5 Pa (45 psi) por dos horas. Luego fue filtrada a través de un tapón de celita y concentrada al vacío para remover la mayoría del THF. Luego la solución fue enfriada a zero grados y se basificó a pH =8 con hidróxido de sodio 1N. Luego, esta fue purificada mediante HPLC de fase reversa usando 1 litro de agua, seguido de acetonitrilo 5% ~ 25% y agua. Luego el agua fue removida mediante concentración al vacío, y se recolectaron 32 mg de producto (rendimiento 3%). PF: >250 °C; H-NMR (D_2O) δ 7.08 (m, 6H), 7.36 (s, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.90 (b, 1H); MS: 358.3 (M+H).

Ejemplo 29

Preparación de sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-(3,4-dihidro-2H-[1,3]tiazino[3,2-a]bencimidazol-6-ilmetil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Preparación de (3,4-dihidro-2H-1-tia-4a,9-diaza-fluoren-6-il)-metanol

A un frasco de fondo redondo se le agregaron 4.06 gramos de metil éster de ácido 2-tioxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-carboxílico, 4.04 gramos de 1,3-dibromopropano y 50 ml de DMF y 50 ml de etanol. La mezcla se sometió a reflujo por 10 horas. Luego se concentró a sequedad en un evaporador rotatorio. El sólido fue luego disuelto en 100 ml de THF y posteriormente se inyectaron 20 ml de $LiAlH_4$ (en THF) en cinco minutos. El medio de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Seguido se adicionó etanol (~ 10 ml), seguido de 50 ml de HCl 2N. La capa acuosa se ajustó a Ph básico de 14 con hidróxido de sodio 10N. El acuoso fue extraído con 2 x 500 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio. El filtrado del agente de secado y el concentrado produjo 3 gramos (68%) de producto. H-NMR (DMSO) δ 7.91

236

(m, 3H), 4.13 (m, 2H), 3.93 (s, 1H), 2.23 (m, 2H, CH₂), 2.48 (m, 2H, CH₂); MS: 221.0 (M+H).

Paso 2: Preparación de 3,4-dihidro-2H-1-tia-4a,9-diaza-fluoren-6-carbaldehído:

A un frasco de fondo redondo se le cargaron 1.1 gramos de (3,4-dihidro-2H-1-tia-4a,9-diaza-fluoren-6-il)-metanol, 6 gramos de dióxido de manganeso y 250 ml de cloroformo. La mezcla se agitó por una hora a temperatura ambiente y luego se filtró a través de un tapón de celita. Esto produjo 0.67 gramos de producto (61%). MS: 219.0 (M+H). H-NMR (CDCl₃) δ 10.04 (s, 1H), 7.67 (m, 3H), 4.25 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.50 (m, 2H).

Paso 3: Preparación de 4-nitrobencil-(5R)-6-[(acetoxi)(3,4-dihidro-2H-[1,3]tiazino[3,2-a]bencimidazol-7-il)-metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato:

Una solución en 30 ml de acetonitrilo de 3,4-dihidro-2H-1-tia-4a,9-diaza-fluoren-6-carbaldehído (660 mg, 3 mmol) se agregó a 1.03 gramos de eterato de bromuro de magnesio. La mezcla se agitó a 23°C por media hora. Luego, una solución en 30 ml de THF de 4-nitro-bencil éster de ácido 6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-carboxílico (1.15 gr, 3 mmol) se inyectó por un minuto, y la mezcla de reacción fue luego enfriada a -20°C. Luego se inyectó trietilamina (0.7 ml, eq.), y la mezcla de reacción se agitó por cinco horas a -20°C. Luego se inyectó anhídrido acético (0.377 ml, eq.), y la mezcla de reacción se dejó a cero grados por 18 horas. El medio de reacción fue luego diluido con 400 ml de acetato de etilo y lavado con 100 ml de ácido cítrico al 5%, 100 ml de carbonato ácido de sodio saturado, y 100 ml de salmuera. La capa orgánica fue luego secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada. La cromatografía flash de columna, usando acetato de etilo al 20% en hexano produjo 690 mg de producto. (36% rendimiento); MS: 644.9 (M+H).

Paso 4: Preparación de ácido (5R,6Z)-6-(3,4-dihidro-2H-[1,3]tiazino[3,2-a]bencimidazol-6-ilmetil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

237

El 4-nitrobenzil-(5R)-6-[(acetoxi)(3,4-dihidro-2H-[1,3]tiazino[3,2-a]bencimidazol-7-il)-metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato (700 mg, 1.1 mmol) se suspendió en 20 ml de THF y 20 ml de amortiguador de fosfato acuoso de pH=6.5. Luego la mezcla se sometió a hidrógeno de 3.06×10^5 Pa (45 psi) por dos horas. Luego fue filtrada a través de un tapón de celita y concentrada al vacío para remover la mayoría del THF. Luego la solución fue enfriada a zero grados y se basificó a pH =8 con hidróxido de sodio 1N. Luego, esta fue purificada mediante HPLC de fase reversa usando 1 litro de agua, seguido de acetonitrilo 5% ~ 25% y agua. Luego el agua fue removida mediante concentración al vacío, y se recolectaron 75 mg de producto (rendimiento 18%). PF: >250 °C; H-NMR (D_2O) δ 7.08 (m, 6H), 3.70 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.22 (m, 2H); MS: 372.1 (M+H).

Ejemplo 30

Preparación de sal sódica de ácido (5R,6Z)-7-oxo-6-([1,3]tiazol[3,2-a]bencimidazol-6-ilmetil)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Preparación de metil éster de ácido benzo[4,5]imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico

A un frasco de fondo redondo se le cargaron 3.3 gramos de metil éster de ácido 2-tioxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, 4.5 ml de alfa-bromodietilacetato, 50 ml de DMF. La mezcla se sometió a reflujo por 10 horas. Luego se vertió en carbonato ácido de sodio saturado al 10% (100 ml) y se extrajo con 2 x 100 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio. El filtrado del agente de secado, el concentrado a sequedad, la cromatografía flash de columna usando acetato de etilo 10~30%/hexano, produjo 1.16 gramos (3%) de producto crudo. MS: 233.1 (M+H). H-NMR (DMSO) δ 7.78 (m, 5H), 2.04 (s, 3H, CH₃).

Paso 2: Preparación de benzo[4,5]imidazo[2,1-b]tiazol-6-carbaldehído:

A un frasco de fondo redondo se le cargaron 1.16 gramos de (3,4-dihidro-2H-1-tia-4a,9-diaza-fluoren-6-il)-metanol, 25 gramos de dióxido de manganeso y 250 ml de cloroformo. La mezcla se agitó por una hora a temperatura ambiente y luego se filtró a través de un tapón de celita. Esto produjo 0.42 gramos de producto (42%). MS: 203.0 (M+H). H-NMR (CDCl₃) δ 10.10 (s, 1H), 8.24 (ss, 1H), 7.85 (m, 3H), 6.96 (m, 1H).

Paso 3: Preparación de 4-nitrobencil-(5R)-6-[(acetoxi)[1,3]tiazol[3,2-a]bencimidazol-7-il)-metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato:

Una solución en 30 ml de acetonitrilo de benzo[4,5]imidazo[2,1-b]tiazol-6-carbaldehído (404 mg, 2 mmol) se agregó a 1.03 gramos de eterato de bromuro de magnesio. La mezcla se agitó a 23°C por media hora. Luego, una solución en 30 ml de THF de 4-nitro-bencil éster de ácido 6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-carboxílico (770 mg, 2 mmol) se inyectó por un minuto, y la mezcla de reacción fue luego enfriada a -20°C. Luego se inyectó trietilamina (0.7 ml, eq.), y la mezcla de reacción se agitó por cinco horas a -20°C. Luego se inyectó anhídrido acético (0.377 ml, eq.), y la mezcla de reacción se dejó a cero grados por 18 horas. El medio de reacción fue luego diluido con 400 ml de acetato de etilo y lavado con 100 ml de ácido cítrico al 5%, 100 ml de carbonato ácido de sodio saturado, y 100 ml de salmuera. La capa orgánica fue luego secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada. La cromatografía flash de columna, usando acetato de etilo al 20% en hexano produjo 630 mg de producto. (50% rendimiento); MS: 631.9 (M+H).

Paso 4: Preparación de ácido (5R,6Z)-7-oxo-6-[(1,3]tiazol[3,2-a]bencimidazol-6-ilmetilen)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 4-nitrobencil-(5R)-6-[(acetoxi)[1,3]tiazol[3,2-a]bencimidazol-7-il)-metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato (630 mg, 1 mmol) se suspendió en 20 ml de THF y 20 ml de amortiguador de fosfato

acuoso de pH=6.5. Luego la mezcla se sometió a hidrógeno de 3.06×10^5 Pa (45 psi) por dos horas. Luego fue filtrada a través de un tapón de celita y concentrada al vacío para remover la mayoría del THF. Luego la solución fue enfriada a zero grados y se basificó a pH =8 con hidróxido de sodio 1N. Luego, esta fue purificada mediante HPLC de fase reversa usando 1 litro de agua, seguido de acetonitrilo 5% ~ 25% y agua. Luego el agua fue removida mediante concentración al vacío, y se recolectaron 33 mg de producto (rendimiento 8%). PF: >250 °C; H-NMR (D_2O) δ 6.89 (m, 8H), 5.22 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.81 (s, 2H).

MS: 378.1 (M+H+Na).

Ejemplo 31

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-(7,8-dihidro-5H-piran[4,3-d]pirazol[5,1-b][1,3]oxazol-2-ylmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Preparación de etil-5-[(4-oxotetrahidro-2H-piran-3-il)oxi]-1H-pirazol-3-carboxilato

A la solución agitada de etil-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxilato (7.0 g, 45 mmol) y 24.9 g de carbonato de potasio en 500 ml de acetonitrilo, se le agregaron 8.0 g de 3-bromo-tetrahidro-piran-4-ona, y se sometió a reflujo por 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se filtró, el sólido fue lavado con acetonitrilo. El filtrado fue concentrado hasta un aceite. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con agua. La fase orgánica fue secada sobre $MgSO_4$, y se evaporó a sequedad. Se obtuvieron 9.0 g (78%) del producto deseado como un sólido blanco. PF. 121-123°C; (M+H) 255.

Paso 2: Preparación de etil-7,8-dihidro-5H-piran[4,3-d]pirazol[5,1-b][1,3]oxazol-2-carboxilato:

Una mezcla de etil-5-[(4-oxotetrahidro-2H-piran-3-il)oxi]-1H-pirazol-3-carboxilato (254 mg, 1 mmol) y ácido metanosulfónico (192 mg) en 7 ml de ácido acético y tolueno (50 ml) se sometió a reflujo por 18 horas usando una

trampa Dean-Stark para remover el agua. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada. El filtrado fue concentrado hasta un aceite. El residuo se disolvió en acetato de etilo y solución acuosa de carbonato ácido. La capa orgánica fue lavada con agua y secada sobre MgSO_4 . Después de remover el acetato de etilo, el residuo fue purificado mediante cromatografía de silica gel, eluyendo con acetato de etilo/hexano para dar 120 mg (51%) del producto deseado como sólido blanco. PF 116-118°C; MS-electrorociado m/z 237.0 (M+H)⁺.

Paso 3: Preparación de 7,8-dihidro-5H-piran[4,3-d]pirazol[5,1-b][1,3]oxazol-2-ilmetanol:

A la solución agitada de 7,8-dihidro-5H-piran[4,3-d]pirazol[5,1-b][1,3]oxazol-2-carboxilato (1.5 g, 6.3 mmol) en 100 ml de THF se le agregaron 1.05 g de borohidruro de litio, y 1.54 g de metanol. La solución se calentó a 40°C por 2.5 horas. La reacción se extinguió con HCl 1N, y el pH se ajustó a 1.3, y se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción se ajustó a pH 8 con K_2CO_3 . La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , y se concentró hasta un aceite, y se cromatografió en columna para dar 0.74 g del producto deseado (60%). (M+H) 196.

Paso 4: Preparación de 7,8-dihidro-5H-piran[4,3-d]pirazol[5,1-b][1,3]oxazol-2-carbaldehído:

A la solución agitada de 7,8-dihidro-5H-piran[4,3-d]pirazol[5,1-b][1,3]oxazol-2-ilmetanol (10 g, 5.1 mmol) en 60 ml de CHCl_3 se le agregaron 8 gramos de MnO_2 . La suspensión se sometió a reflujo por 1.5 horas a atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celita. El filtrado fue concentrado para dar aceite amarillo. El producto fue purificado mediante cromatografía. Se obtuvieron 0.79 g del producto (80%); (M+H) 193.

Paso 5: Preparación de 4-nitrobencil-(5R)-6-[(acetoxi)(7,8-dihidro-5H-piran[4,3]pirazol[5,1-b][1,3]oxazol-2-il)-metil]-6-bromo-7-oxo-4-lla-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato:

El 7,8-dihidro-5H-piran[4,3-d]pirazol[5,1-b][1,3]oxazol-2-carbaldehído (600 mg, 3.1 mmol) y la solución en THF seco (20 mL) de 4-nitro-bencil éster de ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (1.54 g, 4.6 mmol) fueron agregados sucesivamente a una solución en acetonitrilo seco (15 mL) de MgBr_2 anhidro: $\text{O}(\text{Et})_2$ (2.21 g, 8.5 mmol) a una atmósfera de argón y temperatura ambiente. Después de enfriamiento a -20°C , se agregó Et_3N (2.0 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a -20°C , y se trató con anhídrido acético (1.04 mL) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 0°C , y se agitó por 15 h a 0°C . La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, hidrógeno carbonato de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada a través de un tapón de celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de silica gel, luego la columna fue eluida con acetato de etilo:hexano (1:1). Las fracciones recolectadas fueron concentradas a presión reducida, y la mezcla de diastereoisómeros se tomó para el siguiente paso. Sólido amorfo amarillo pálido; rendimiento: 1.35 g, 70%; (M+H) 619.

Paso 6: Preparación de sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-(7,8-dihidro-5H-piran[4,3-d]pirazol[5,1-b][1,3]oxazol-2-ilmetil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico & sal sódica de ácido (5R,6E)-6-(7,8-dihidro-5H-piran[4,3-d]pirazol[5,1-b][1,3]oxazol-2-ilmetil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 4-nitrobencil-(5R)-6-[(acetoxi)(7,8-dihidro-5H-piran[4,3]pirazol[5,1-b][1,3]oxazol-2-il)-metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de (1.2 g, 1.9 mmol) se disolvió en THF (20 mL), acetonitrilo (10 mL) y amortiguador de fosfato 0.5M (pH 6.5, 28 mL) y se hidrogenó sobre Pd/c 10% a presión de 2.72×10^5 Pa (40 psi). Después de 4 hrs, la mezcla de reacción fue filtrada, enfriada a 3°C , y se le agregó NaOH 1M para ajustar el pH a 8.5. El filtrado fue lavado con acetato de etilo, y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada a alto vacío a 35°C para producir un precipitado amarillo. El producto fue purificado mediante cromatografía de columna de fase reversa de resina HP21. Inicialmente la columna fue eluida con agua desionizada (2 L) y posteriormente con

acetonitrilo 10%: agua. Las fracciones que contenían el producto fueron recolectadas y concentradas a presión reducida y temperatura ambiente. El sólido amarillo fue lavado con acetona y filtrado. En esta reacción se formaron ambos isómeros E y Z y fueron separados mediante HPLC prep.

sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-(7,8-dihidro-5H-piran[4,3-d]pirazol[5,1-b][1,3]oxazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico: Rendimiento 87 mg (25%); sólido amarillo (M+H+Na) 368.2.
H-NMR (D₂O): 7.04 (1H, s), 7.01 (1H, s), 6.45 (1H, s), 6.09 (1H, s), 4.76 (2H, m), 4.12 (1H, m), 2.96 (2H, m).

sal sódica de ácido (5R,6E)-6-(7,8-dihidro-5H-piran[4,3-d]pirazol[5,1-b][1,3]oxazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico. Rendimiento 75 mg (21%); sólido amarillo (M+H+Na) 368.2.
H-NMR (D₂O): 7.08 (1H, s), 6.81 (1H, s), 6.71 (1H, s), 6.40 (1H, s), 4.68 (2H, m), 4.03 (2H, m), 2.87 (2H, m).

Ejemplo 32

Preparación de sal sódica de ácido (5R,6Z)-7-oxo-6-(5,6,7,8-tetrahidropirazol[5,1-b][1,3]benzoxazol-2-ilmetilen)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Preparación de etil-5-[(2-oxociclohexil)oxil]-1H-pirazol-3-carboxilato:

A la suspensión agitada de etil-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxilato (6.25 g, 40 mmol) y 22.1 g de carbonato de potasio en 500 ml de acetonitrilo, se le agregaron 6.35 g de 2-clorociclohexanona, y se sometió a reflujo por 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se filtró, el sólido fue lavado con acetonitrilo. El filtrado fue concentrado hasta un aceite. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con agua. La fase orgánica fue secada sobre MgSO₄, y se evaporó a sequedad. El producto fue purificado mediante cromatografía de columna de silica gel, eluyendolo con acetato de etilo:hexano (1:1). 4.92 g (48%) del producto deseado como un sólido blanco. PF. 122-124°C; (M+H) 253.

Paso 2: Preparación de etil-5,6,7,8-tetrahidropirazol[5,1-b][1,3]benzoxazol-2-carboxilato:

Una mezcla de etil-5-[(2-oxociclohexil)oxi]-1H-pirazol-3-carboxilato (127.6 mg, 0.5 mmol) y ácido metanosulfónico (95 mg) en 5 ml de ácido acético y tolueno (50 ml) se sometió a reflujo por 18 horas usando una trampa Dean-Stark para remover el agua. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada. El filtrado fue concentrado hasta un aceite. El residuo se disolvió en acetato de etilo y solución acuosa de carbonato ácido. La capa orgánica fue lavada con agua y secada sobre MgSO₄. Después de remover el acetato de etilo, el residuo fue purificado mediante cromatografía de silica gel, eluyendo con acetato de etilo/hexano 1:1 para dar 69.7 mg (59%) del producto deseado como sólido blanco. PF 55-57°C; MS-electrorociado *m/z* 235.0 (M+H)⁺.

Paso 3: Preparación de 5,6,7,8-tetrahidropirazol[5,1-b][1,3]benzoxazol-2-ilmetanol:

A la solución agitada de etil-5,6,7,8-tetrahidropirazol[5,1-b][1,3]benzoxazol-2-carboxilato (3.84 g, 16.4 mmol) en 100 ml de THF se le agregaron 3.05 g de borohidruro de litio, y 3 ml de metanol. La solución se calentó a 40°C por 2.5 horas. La reacción se extinguió con HCl 1N, y el pH se ajustó a 1.3, y se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción se ajustó a pH 8 con K₂CO₃. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, y se concentró hasta un aceite, y se cromatografió en columna para dar 2.62 g del producto deseado (83%). PF 82-84°C; (M+H) 193.

Paso 4: Preparación de 5,6,7,8-tetrahidropirazol[5,1-b][1,3]benzoxazol-2-carbaldehído:

A la solución agitada de 5,6,7,8-tetrahidropirazol[5,1-b][1,3]benzoxazol-2-ilmetanol (2.30 g, 11.97 mmol) en 60 ml de CHCl₃ se le agregaron 10 g de MnO₂. La suspensión se sometió a reflujo por 1.5 horas a atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celita. El filtrado fue concentrado para dar sólido amarillo. El producto fue purificado

mediante cromatografía. Se obtuvieron 1.95 g del producto (85.5%); (M+H) 191.

Paso 5: Preparación de 4-nitrobencil-(5R)-6-[(acetoxi)(5,6,7,8-tetrahidropirazol[5,1-b][1,3]benzoxazol-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato:

El 5,6,7,8-tetrahidropirazol[5,1-b][1,3]benzoxazol-2-carbaldehído (589 mg, 3.1 mmol) y la solución en THF seco (20 mL) de 4-nitro-bencil éster de ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (1.54 g, 4.6 mmol) fueron agregados sucesivamente a una solución en acetonitrilo seco (15 mL) de MgBr_2 anhidro: $\text{O}(\text{Et})_2$ (2.21 g, 8.5 mmol) a una atmósfera de argón y temperatura ambiente. Después de enfriamiento a -20°C , se agregó Et_3N (2.0 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a -20°C , y se trató con anhídrido acético (1.04 mL) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 0°C , y se agitó por 15 h a 0°C . La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, hidrógeno carbonato de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada a través de un tapón de celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de silica gel, luego la columna fue eluida con acetato de etilo:hexano (1:1). Las fracciones recolectadas fueron concentradas a presión reducida, y la mezcla de diastereoisómeros se tomó para el siguiente paso. Sólido amorfo amarillo pálido; rendimiento: 792 mg, 42%; PF. $160-162^\circ\text{C}$; (M+H) 618.

Paso 6: Preparación de sal sódica de ácido (5R,6Z)-7-oxo-6-(5,6,7,8-tetrahidropirazol[5,1-b][1,3]benzoxazol-2-ilmetil)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 4-nitrobencil-(5R)-6-[(acetoxi)(5,6,7,8-tetrahidropirazol[5,1-b][1,3]benzoxazol-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de (318 mg, 0.5 mmol) se disolvió en THF (20 mL), acetonitrilo (10 mL) y amortiguador de fosfato 0.5M (pH 6.5, 28 mL) y se hidrogenó sobre Pd/c 10% (100 mg) a presión de 2.72×10^5 Pa (40 psi). Después de 4 hrs, la mezcla de reacción fue filtrada, enfriada a 3°C , y se le

agregó NaOH 1M para ajustar el pH a 8.5. El filtrado fue lavado con acetato de etilo, y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada a alto vacío a 35°C para producir un precipitado amarillo. El producto fue purificado mediante cromatografía de columna de fase reversa de resina HP21. Inicialmente la columna fue eluida con agua desionizada (2 L) y posteriormente con acetonitrilo 10%: agua. Las fracciones que contenían el producto fueron recolectadas y concentradas a presión reducida y temperatura ambiente. El sólido amarillo fue lavado con acetona y filtrado. Rendimiento 150 mg (76%); sólido amarillo (M+H+Na) 365.2. H-NMR (D₂O): 6.92 (1H, s), 6.91 (1H, s), 6.32 (1H, s), 5.85 (1H, s), 2.59 (4H, m), 1.80 (4H, m).

Ejemplo 33

Sal sódica de ácido (6R,6Z)-6-([6-(etoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirazol[5',1':2,3][1,3]oxazol[5,4-c]piridin-2-yl]metileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Preparación de etil-3-([3-etoxicarbonil]-1H-pirazol-5-yl)oxi-4-oxipiperidin-1-carboxilato:

A la suspensión agitada de etil-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxilato (19.5 g, 127 mmol) y 50.0 g de carbonato de potasio en 500 ml de acetonitrilo, se le agregó etil éster de ácido 3-bromo-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (37.45 g, 149 mmol), y se sometió a reflujo por 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se filtró, el sólido fue lavado con acetonitrilo. El filtrado fue concentrado hasta un aceite. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con agua. La fase orgánica fue secada sobre MgSO₄, y se evaporó a sequedad. El producto fue purificado mediante cromatografía de columna de sílica gel, eluyendolo con acetato de etilo:hexano (1:1). 8.5 g (19%) del producto deseado como un aceite amarillo. (M+H) 326.

Paso 2: Preparación de 7,8-tetrahidropirazol[5',1':2,3][1,3]oxazol[5,4-c]piridin-2,6(5H)-dicarboxilato de dietilo:

748

Una mezcla de etil-3-([3-etoxicarbonil]-1H-pirazol-5-il)oxi-4-oxipiperidin-1-carboxilato (325 mg, 1 mmol) y ácido metanosulfónico (95 mg) en 5 ml de ácido acético y tolueno (50 ml) se sometió a reflujo por 18 horas usando una trampa Dean-Stark para remover el agua. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada. El filtrado fue concentrado hasta un aceite. El residuo se disolvió en acetato de etilo y solución acuosa de carbonato ácido. La capa orgánica fue lavada con agua y secada sobre MgSO₄. Después de remover el acetato de etilo, el residuo fue purificado mediante cromatografía de silica gel, eluyendo con acetato de etilo/hexano 1:1 para dar 175 mg (57%) del producto deseado como aceite amarillo. MS-electrorociado m/z 308.0 (M+H)⁺.

Paso 3: Preparación de 2-(hidroximetil)-7,8-dihidropirazol[5',1':2,3][1,3]oxazol[5,4-c]piridin-6(5H)-carboxilato de etilo:

A la solución agitada de 7,8-tetrahidropirazol[5',1':2,3][1,3]oxazol[5,4-c]piridin-2,6(5H)-dicarboxilato de dietilo (307 mg, 1 mmol) en 40 ml de THF se le agregaron 305 mg de borohidruro de litio, y 1 ml de metanol. La solución se calentó a 40°C por 2.5 horas. La reacción se extinguió con HCl 1N, y el pH se ajustó a 1.3, y se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción se ajustó a pH 8 con K₂CO₃. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, y se concentró hasta un aceite, y se cromatografió en columna para dar 172 mg del producto deseado (65%). (M+H) 266.

Paso 4: Preparación de 2-formil-7,8-dihidropirazol[5',1':2,3][1,3]oxazol[5,4-c]piridin-6(5H)-carboxilato de etilo:

A la solución agitada de 2-(hidroximetil)-7,8-dihidropirazol[5',1':2,3][1,3]oxazol[5,4-c]piridin-6(5H)-carboxilato de etilo (1.76 mg, 6.6 mmol) en 60 ml de CHCl₃ se le agregaron 10 g de MnO₂. La suspensión se sometió a reflujo por 1.5 horas a atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celita. El filtrado fue concentrado para dar sólido amarillo. El producto fue purificado mediante

ZAA

747

cromatografía. Se obtuvieron 1.43 g del producto (82%); Pf: 97-99°C; (M+H) 264.

Paso 5: Preparación de 2-[(acetoxi)(5R)-6-bromo-2-Z[(4-nitrobenzil)oxi]carbonil)-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-6-il)metil]-7,8-dihidropirazol[5',1':2,3][1,3]oxazol[5,4-c]piridin-6(5H)-carboxilato de etilo:

El 2-formil-7,8-dihidropirazol[5',1':2,3][1,3]oxazol[5,4-c]piridin-6(5H)-carboxilato (790 mg, 3 mmol) y la solución en THF seco (20 mL) de 4-nitrobenzil éster de ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (1.54 g, 4.6 mmol) fueron agregados sucesivamente a una solución en acetonitrilo seco (15 mL) de $MgBr_2$ anhidro: $O(Et)_2$ (2.21 g, 8.5 mmol) a una atmósfera de argón y temperatura ambiente. Después de enfriamiento a -20°C, se agregó Et_3N (2.0 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a -20 °C, y se trató con anhídrido acético (1.04 mL) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 0°C, y se agitó por 15 h a 0°C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, hidrógeno carbonato de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$) y filtrada a través de un tapón de celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de silica gel, luego la columna fue eluida con acetato de etilo:hexano (1:1). Las fracciones recolectadas fueron concentradas a presión reducida, y la mezcla de diastereoisómeros se tomó para el siguiente paso. Sólido amorfo amarillo pálido; rendimiento: 1.67 g, 81%; (M+H) 690.

Paso 6: Preparación de sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-{[6-(etoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirazol[5',1':2,3][1,3]oxazol[5,4-c]piridin-2-yl]metilien)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 2-[(acetoxi)(5R)-6-bromo-2-Z[(4-nitrobenzil)oxi]carbonil)-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-6-il)metil]-7,8-dihidropirazol[5',1':2,3][1,3]oxazol[5,4-c]piridin-6(5H)-carboxilato de etilo (828 mg, 0.5 mmol) se disolvió en THF (20 mL), acetonitrilo (10 mL) y amortiguador de fosfato 0.5M (pH 6.5, 28 mL) y se hidrogenó sobre Pd/c

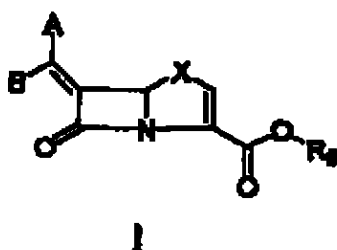
80

10% (200 mg) a presión de 2.72×10^5 Pa (40 psi). Después de 4 hrs, la mezcla de reacción fue filtrada, enfriada a 3°C, y se le agregó NaOH 1M para ajustar el pH a 8.5. El filtrado fue lavado con acetato de etilo, y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada a alto vacío a 35°C para producir un precipitado amarillo. El producto fue purificado mediante cromatografía de columna de fase reversa de resina HP21. Inicialmente la columna fue eluida con agua desionizada (2 L) y posteriormente con acetonitrilo 10%: agua. Las fracciones que contenían el producto fueron recolectadas y concentradas a presión reducida y temperatura ambiente. El sólido amarillo fue lavado con acetona y filtrado. Rendimiento 375 mg (71%); sólido amarillo (M+H+Na) 438.4.

H-NMR (D₂O): 6.96 (1H, s), 6.94 (1H, s), 6.41 (1H, s), 6.00 (1H, s), 4.53 (2H, m), 4.13 (2H, q), 3.78 (2H, s), 2.78 (2H, m), 1.21 (3H, t).

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de formula I



en donde: alguno de A y B denota hidrógeno y el otro un grupo heteroarilo tricíclico fusionado opcionalmente sustituido;

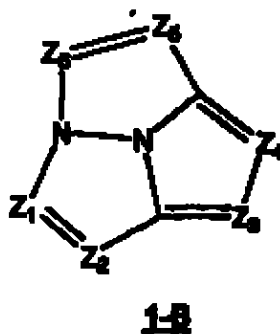
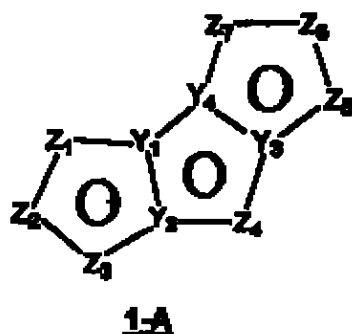
X es S o O;

R₅ es H, alquilo C1-C6, cicloalquilo C5-C6 o CHR₃OCOalquilo C1-C6; y

R₃ es hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C5-C6, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido

o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable in vivo de este.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el grupo heteroarilo tiene la formula



en donde Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, Z₆, y Z₇, son independientemente CR₂, N, O, S o N-R₁, siempre y cuando alguno de Z₁-Z₇ es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida;

R₁ es H, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclos saturados mono o bicíclicos, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido con la condición que ningún enlace doble ni enlace triple debe estar presente en el átomo de carbono

que está directamente enlazado a N; perfluoroalquilo opcionalmente sustituido, arilo o alquilo opcionalmente sustituido -S(O)_p, en donde p es 0-2, -C=O heteroarilo opcionalmente sustituido, -C=O arilo opcionalmente sustituido, -C=O alquilo opcionalmente sustituido, -C=O cicloalquilo opcionalmente sustituido, -C=O heterociclos saturados mono o bíciclicos opcionalmente sustituidos, alquilarilo opcionalmente sustituido, alquilo heteroarilo opcionalmente sustituido, arilalquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, alquilo C1-C6 heterociclos saturados mono o bíciclicos, arilalqueno de 8 a 16 átomos de carbono opcionalmente sustituido, -CONR₆R₇, -SO₂NR₆R₇, arilalquilo alquilo opcionalmente sustituido, -alquilo-O-alquilo-arilo opcionalmente sustituido, -alquilo-O-alquilo-heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo alquilo opcionalmente sustituido, arilo arilo opcionalmente sustituido, arilo heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo C1-C6-arilo arilo opcionalmente sustituido, alquilo C1-C6-arilo heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo alquilo alquilo aminas opcionalmente sustituidas, alcoxi carbonilo opcionalmente sustituido, arilo carbonilo opcionalmente sustituido o heteroarilo carbonilo opcionalmente sustituido.

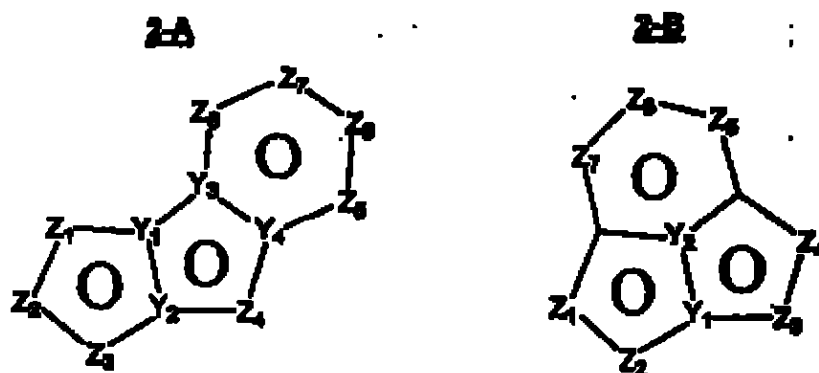
R₂ es hidrógeno, alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, alqueno C2-C6 opcionalmente sustituido, alquino C2-C6 opcionalmente sustituido, halógeno, ciano, N-R₆R₇, alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, hidroxi; arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, COOR₆, aquilariloxialquilaminas opcionalmente sustituidas, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, alquenoiloxi C3-C6 opcionalmente sustituido, alquinoiloxi C3-C6 opcionalmente sustituido, alquilamino-C1-C6 alcoxiC1-C6, alquilendioxi, ariloxi-alquiloC1-C6 amina opcionalmente sustituida, perfluoroalquiloC1-C6, S(O)_q-alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, S(O)_q-arilo opcionalmente sustituido, en donde 1 es 0, 1 o 2, CONR₆R₇, guanidino o guanidino cíclico, alquilarilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, alquilC1-C6heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilo-alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 heterociclos saturados mono o bicíclicos, arilalqueno de 8 a 16 átomos de carbono opcionalmente sustituido, -SO₂NR₆R₇, arilalquiloilquilo opcionalmente sustituido, ariloxialquilo opcionalmente sustituido, heteroariloxialquilo opcionalmente

sustituido, ariloxiarilo opcionalmente sustituido, ariloxiheteroarilo opcionalmente sustituido, heteroariloxiarilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 ariloxiarilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 alquilariloxiheteroarilo opcionalmente sustituido, ariloxialquilo opcionalmente sustituido, heteroariloxialquilo opcionalmente sustituido o alquilariloxialquilamina opcionalmente sustituida,

R_6 y R_7 son independientemente H, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 heteroarilo opcionalmente sustituido o R_6 y R_7 pueden estar juntos para formar un sistema de anillo saturado de 3-7 miembros, que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de N- R_1 , O y S=(O) $_n$ $n=0-2$; y

Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 pueden ser independientemente C o N.

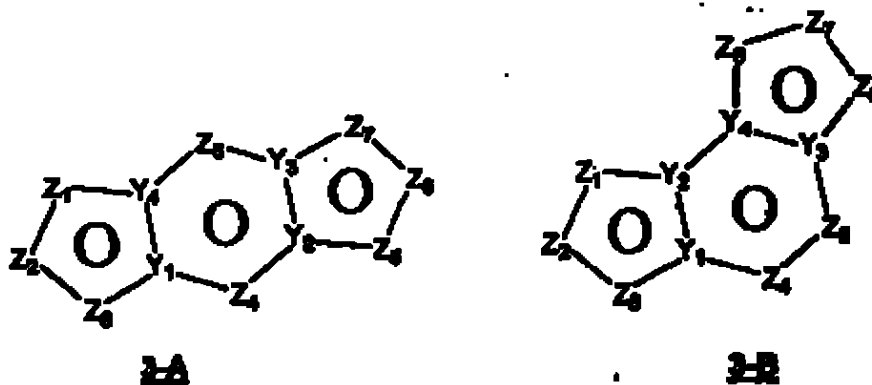
3. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el grupo heteroarilo tricíclico es



en donde Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 y Z_8 son independientemente CR_2 , N, O, S o N- R_1 , siempre y cuando alguno de Z_1 - Z_8 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida; y R_1 , R_2 , R_6 , R_7 , Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 son como se definió en la reivindicación 2.

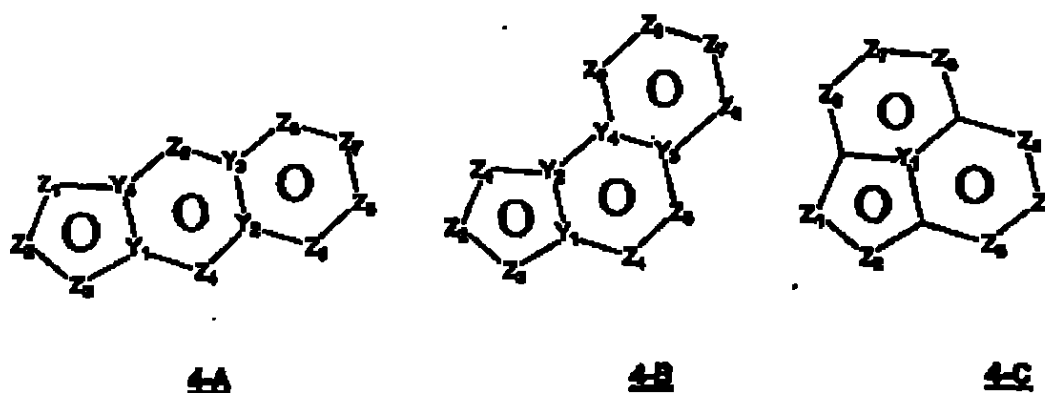
4. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el grupo heteroarilo tricíclico es

252



en donde $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ y Z_8 son independientemente CR_2, N, O, S o $N-R_1$, siempre y cuando alguno de Z_1-Z_8 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida; y $R_1, R_2, R_6, R_7, Y_1, Y_2, Y_3$ y Y_4 son como se definió en la reivindicación 2.

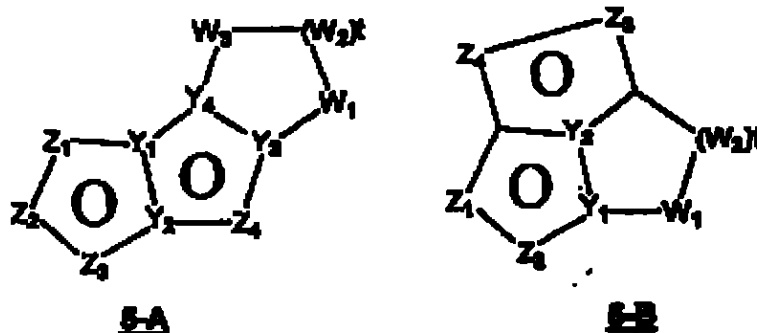
5. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el grupo heteroarilo tricíclico es



en donde $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ y Z_9 son independientemente CR_2, N, O, S o $N-R_1$, siempre y cuando alguno de Z_1-Z_9 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida; y $R_1, R_2, R_6, R_7, Y_1, Y_2, Y_3$ y Y_4 son como se definió en la reivindicación 2.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el grupo heteroarilo tricíclico es

255



en donde Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 son independientemente CR_2 , N, O, S o $N-R_1$, siempre y cuando alguno de Z_1-Z_4 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida;

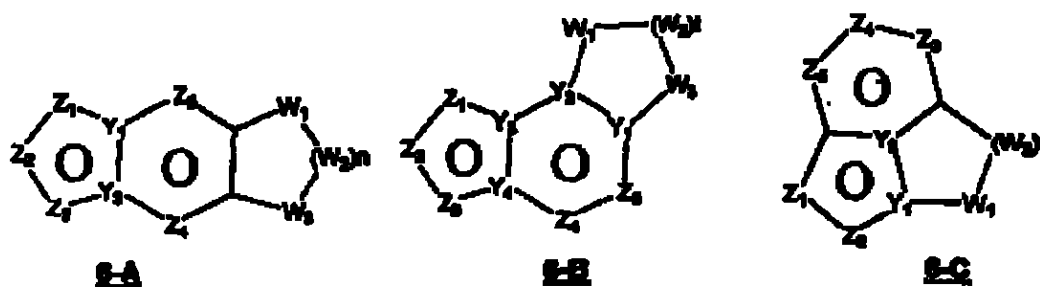
W_1 , W_2 y W_3 son independientemente CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r=0-2$), O o $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; R_1 , R_2 , R_6 , R_7 , Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 son como se definió en la reivindicación 2;

R_4 es H, alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, OH (siempre y cuando ambos R_4 no sean OH), alcoxiC1-C6, -S-alquiloC1-C6, $COOR_6$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$; o R_4R_4 pueden ser juntos =O o R_4R_4 pueden, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, formar un sistema espiro de cinco a ocho miembros con o sin la presencia de heteroátomos seleccionados de N, O, $S=(O)_n$ (en donde $n=0$ a 2), $N-R_1$;

y

$t = 1$ a 3.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el grupo heteroarilo tricíclico es



en donde Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 y Z_5 son independientemente CR_2, N, O, S o $N-R_1$, siempre y cuando alguno de Z_1-Z_5 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida;

Y_1 y Y_2 son independientemente C o N ;

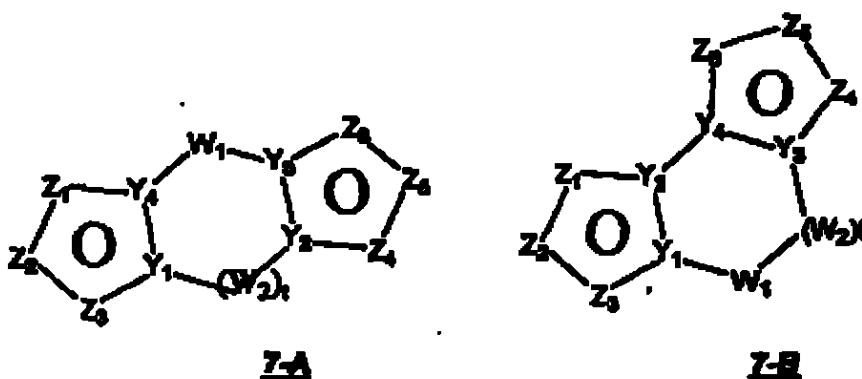
W_1, W_2 y W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O o $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace $S-S, S-O$ o $O-O$ para formar un anillo saturado; R_1, R_2, R_6 y R_7 son como se definió en la reivindicación 2;

R_4 es H , alquilo $C1-C6$ opcionalmente sustituido, OH (siempre y cuando ambos R_4 no sean OH), alcoxi $C1-C6$, $-S$ -alquilo $C1-C6$, $COOR_6, -NR_6R_7, -CONR_6R_7$; o R_4R_4 pueden ser juntos $=O$ o R_4R_4 pueden, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, formar un sistema espiro de cinco a ocho miembros con o sin la presencia de heteroátomos seleccionados de $N, O, S=(O)_n$ (en donde $n=0$ a 2), $N-R_1$;

y

$t = 1$ a 3 .

8. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el grupo heteroarilo tricíclico es



en donde Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 y Z_6 son independientemente CR_2, N, O, S o $N-R_1$, siempre y cuando alguno de Z_1-Z_6 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida;

W_1 y W_2 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O o $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace $S-S, S-O$ o $O-O$ para formar un anillo saturado;

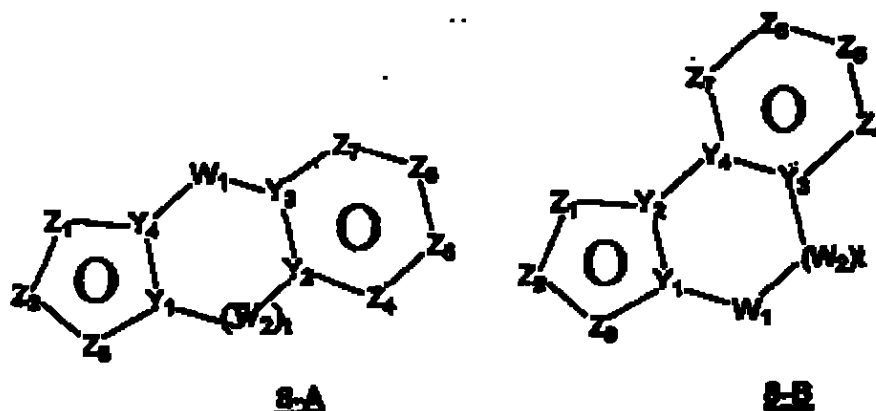
$R_1, R_2, R_6, R_7, Y_1, Y_2, Y_3$ y Y_4 son como se definió en la reivindicación 2;

R_4 es H, alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, OH (siempre y cuando ambos R_4 no sean OH), alcoxiC1-C6, -S-alquiloC1-C6, COOR_6 , $-\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{CONR}_6\text{R}_7$; o $R_4\text{R}_4$ pueden ser juntos =O o $R_4\text{R}_4$ pueden, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, formar un sistema espiro de cinco a ocho miembros con o sin la presencia de heteroátomos seleccionados de N, O, $\text{S}=\text{O}(n)$ (en donde $n=0$ a 2), N-R_1 ;

y

$t = 1$ a 3.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el grupo heteroarilo tricíclico es



en donde $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6$ y Z_7 son independientemente CR_2 , N, O, S o N-R_1 , siempre y cuando alguno de Z_1 - Z_7 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida;

W_1 y W_2 son independientemente CR_4R_4 , $\text{S}(\text{O})_r$ ($r=0$ -2), O o N-R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado;

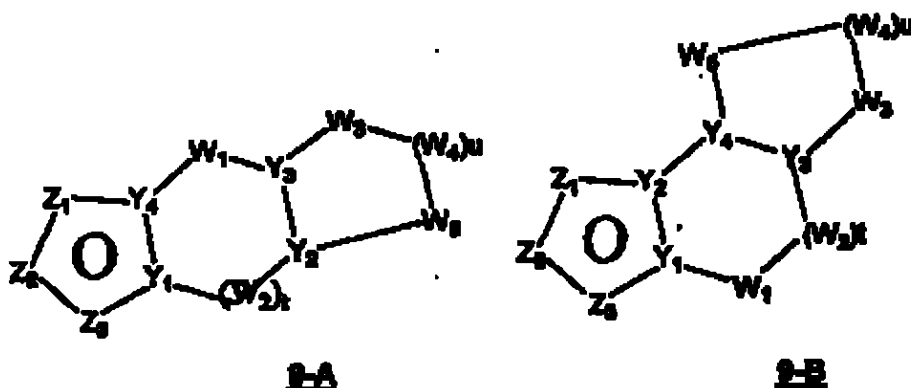
$R_1, R_2, R_6, R_7, Y_1, Y_2, Y_3$ y Y_4 son como se definió en la reivindicación 2;

u opcionalmente R_4 es H, alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, OH (siempre y cuando ambos R_4 no sean OH), alcoxiC1-C6, -S-alquiloC1-C6, COOR_6 , $-\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{CONR}_6\text{R}_7$; o $R_4\text{R}_4$ pueden ser juntos =O o $R_4\text{R}_4$ pueden, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, formar un sistema espiro de cinco a ocho miembros con o sin la presencia de heteroátomos seleccionados de N, O, $\text{S}=\text{O}(n)$ (en donde $n=0$ a 2), N-R_1 ;

y

 $t = 0 \text{ a } 3$.

10. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el grupo heteroarilo tricíclico es



en donde Z_1 , Z_2 y Z_3 son independientemente CR_2 , N, O, S o $N-R_1$, siempre y cuando alguno de Z_1-Z_3 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida;

Y_1 y Y_4 son independientemente C o N;

Y_2 y Y_3 son independientemente CH o N;

W_1 , W_2 , W_3 , W_4 y W_5 son independientemente CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r=0-2$), O o $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado;

R_1 , R_2 , R_6 y R_7 son como se definió en la reivindicación 2;

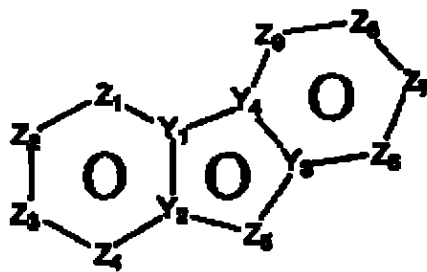
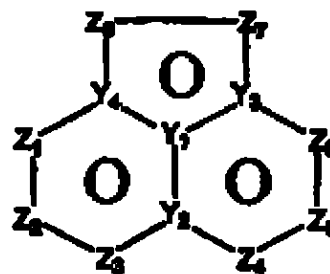
R_4 es H, alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, OH (siempre y cuando ambos R_4 no sean OH), alcoxiC1-C6, -S-alquiloC1-C6, $COOR_6$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$; o R_4R_4 pueden ser juntos $=O$ o R_4R_4 pueden, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, formar un sistema espiro de cinco a ocho miembros con o sin la presencia de heteroátomos seleccionados de N, O, $S=(O)_n$ (en donde $n=0$ a 2), $N-R_1$;

$t = 0$ a 2; y

$u = 1$ a 3.

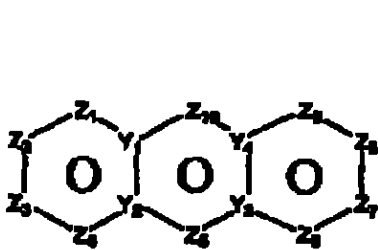
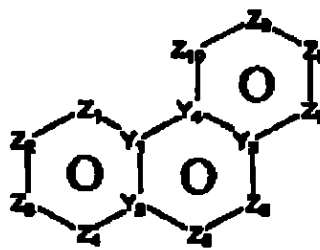
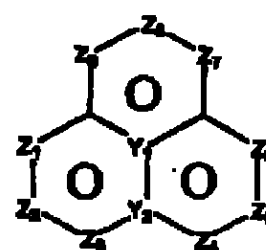
11. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el grupo heteroarilo tricíclico es

257

**10-A****10-B**

en donde $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ y Z_9 son independientemente CR_2 , N, O, S o $N-R_1$, siempre y cuando alguno de Z_1-Z_9 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida; $R_1, R_2, R_6, R_7, Y_1, Y_2, Y_3$ y Y_4 son como se definió en la reivindicación 2.

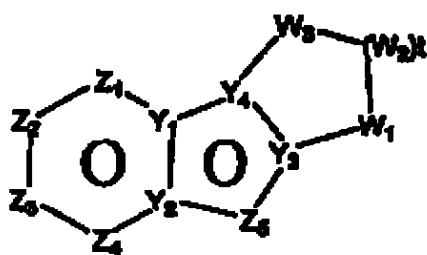
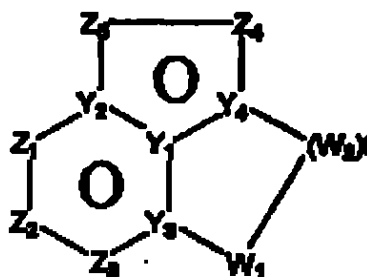
12. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el grupo heteroarilo tricíclico es

**11-A****11-B****11-C**

en donde $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ y Z_{10} son independientemente CR_2 , N, O, S o $N-R_1$, siempre y cuando alguno de Z_1-Z_{10} es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida; y $R_1, R_2, R_6, R_7, Y_1, Y_2, Y_3$ y Y_4 son como se definió en la reivindicación 2.

13. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el grupo heteroarilo tricíclico es

262

**12-A****12-B**

en donde Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 y Z_5 son independientemente CR_2 , N, O, S o $N-R_1$, siempre y cuando alguno de Z_1-Z_5 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida;

W_1 , W_2 , W_3 , son independientemente CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r=0-2$), O o $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; y

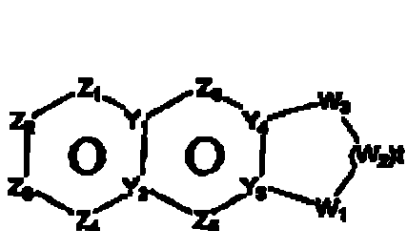
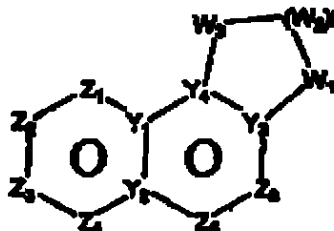
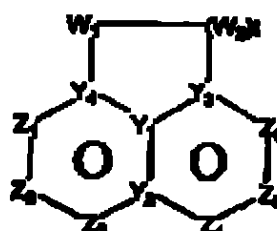
R_1 , R_2 , R_6 , R_7 , Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 son como se definió en la reivindicación 2;

R_4 es H, alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, OH (siempre y cuando ambos R_4 no sean OH), alcoxiC1-C6, -S-alquiloC1-C6, $COOR_6$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$; o R_4R_4 pueden ser juntos =O o R_4R_4 pueden, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, formar un sistema espiro de cinco a ocho miembros con o sin la presencia de heteroátomos seleccionados de N, O, $S(O)_n$ (en donde $n=0$ a 2), $N-R_1$;

y

$t = 1 - 4$.

14. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el grupo heteroarilo tricíclico es

**13-A****13-B****13-C**

259

en donde Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 y Z_6 son independientemente CR_2, N, O, S o $N-R_1$, siempre y cuando alguno de Z_1-Z_6 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida;

W_1, W_2 y W_3 , son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O o $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace $S-S, S-O$ o $O-O$ para formar un anillo saturado;

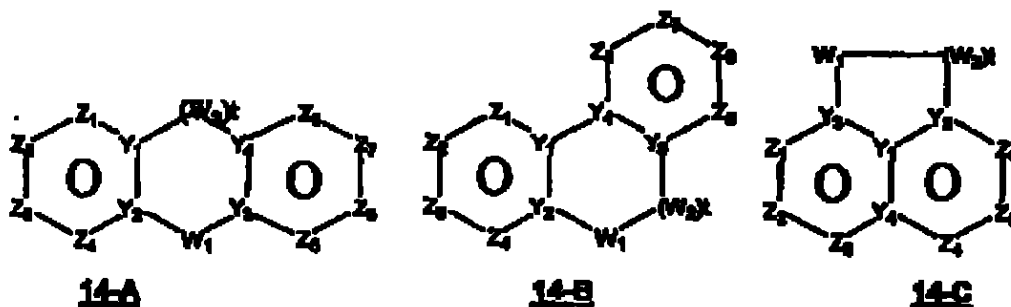
$R_1, R_2, R_6, R_7, Y_1, Y_2, Y_3$ y Y_4 son como se definió en la reivindicación 2;

R_4 es H , alquilo $C1-C6$ opcionalmente sustituido, OH (siempre y cuando ambos R_4 no sean OH), alcoxi $C1-C6$, $-S$ -alquilo $C1-C6$, $COOR_6$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$; o R_4R_4 pueden ser juntos $=O$ o R_4R_4 pueden, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, formar un sistema espiro de cinco a ocho miembros con o sin la presencia de heteroátomos seleccionados de $N, O, S=(O)_n$ (en donde $n=0$ a 2), $N-R_1$;

y

$t = 1$ a 3 .

15. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el grupo heteroarilo tricíclico es



en donde $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ y Z_8 son independientemente CR_2, N, O, S o $N-R_1$, siempre y cuando alguno de Z_1-Z_8 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida;

W_1 y W_2 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O o $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace $S-S, S-O$ o $O-O$ para formar un anillo saturado;

$R_1, R_2, R_6, R_7, Y_1, Y_2, Y_3$ y Y_4 son como se definió en la reivindicación 2;

262

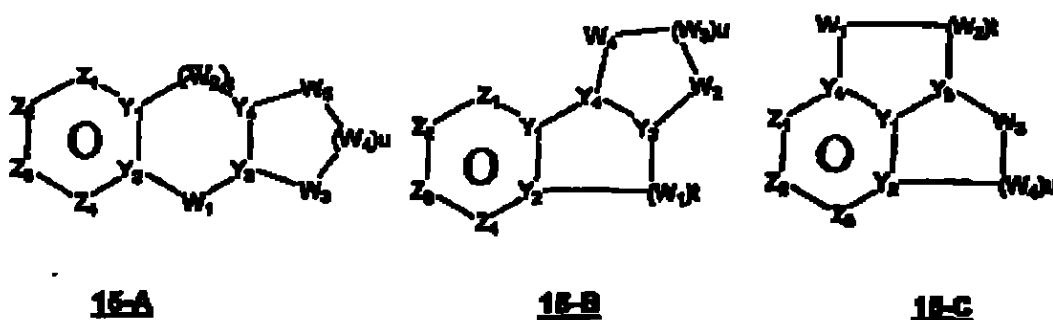
260

R_4 es H, alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, OH (siempre y cuando ambos R_4 no sean OH), alcoxiC1-C6, -S-alquiloC1-C6, $COOR_6$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$; o R_4R_4 pueden ser juntos =O o R_4R_4 pueden, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, formar un sistema espiro de cinco a ocho miembros con o sin la presencia de heteroátomos seleccionados de N, O, $S=(O)_n$ (en donde $n=0$ a 2), N- R_1 ;

y

$t = 1$ a 2.

16. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el grupo heteroarilo tricíclico es



en donde Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 son independientemente CR_2 , N, O, S o N- R_1 , siempre y cuando alguno de Z_1 - Z_4 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida;

W_1 , W_2 , W_3 , W_4 y W_5 son independientemente CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r=0-2$), O o N- R_1 , con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado;

R_1 , R_2 , R_6 , R_7 , Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 son como se definió en la reivindicación 2;

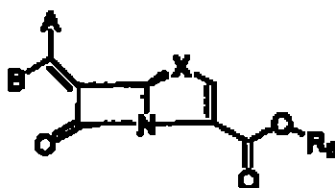
R_4 es H, alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, OH (siempre y cuando ambos R_4 no sean OH), alcoxiC1-C6, -S-alquiloC1-C6, $COOR_6$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$; o R_4R_4 pueden ser juntos =O o R_4R_4 pueden, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, formar un sistema espiro de cinco a ocho miembros con o sin la presencia de heteroátomos seleccionados de N, O, $S=(O)_n$ (en donde $n=0$ a 2), N- R_1 ;

$t = 1$ a 3; y

$u = 1$ a 3.

263

17. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde el compuesto tiene la fórmula



18. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde X es S.

19. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo consistente de

Acido (5R,6Z)-6-(imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Acido (5R,6Z)-6-[(7-metoximidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Acido (5R,6Z)-6-[(7-cloroimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Acido (5R),(6Z)-6-imidazo[2,1-a]quinolin-2-ilmetilen-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R),(6Z)-6-(imidazo[1,2-a]quinoxalin-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Acido (5R,6Z)-6-[(7-metilimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R),(6Z)-6-(4,5,6,7-tetrahidro-1,3a,3b,8-tetraazaciclopenta[a]inden-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

762

Acido (5R,6E)-6-[(10-bencil-11-oxo-10,11-dihidrobenczo[b,f][1,4]oxazepin-8-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Acido 6-(5-etoxi-7,8-dihidro-6H-3,4,8b-triaza-as-indacen-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R,6E&Z)-7-oxo-6-(4H,10H-pirazol[5,1-c][1,4]benzoxazepin-2-ilmetilen)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R),(6Z)-6-(5H-imidazo[2,1-a]isoindol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Acido (5R,6Z)-6-[(5-metilimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Acido (5R,6Z)-6-[(7-fluoroimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Acido (5R), (6Z)-6-(imidazo[2,1-b]benzotiazol-7-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Acido (5R,6Z)-7-oxo-6-([1,3]tiazol[3,2-a]bencimidazol-2-ilmetilen)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Acido (5R),(6Z)-8-[(9-metil-9H-imidazo[1,2-a]bencimidazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

(Sal sódica) Acido (5R),(6Z)-7-oxo-6-(4H-tieno[2',3':4,5]tiopiran[2,3-b]piridin-2-ilmetilen)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

(Sal sódica) Acido (5R,6Z)-7-oxo-6-(4H-tieno[2',3':4,5]tiopiran[2,3-b]piridin-2-ilmetilen)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-[(5-metil-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[e][1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)metilen]-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

765

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-[[7-(etoxicarbonil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-e][1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il]metilen]-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-(8',9'-dihidro-6'H-espiro[1,3-dioxalan-2,7'-[1,2,4]triazol[1,5-a]quinazolin]-2'-il]metilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-[(5-metil-6,7,8,9-tetrahidro[1,2,4]triazol[1,5-a]quinazolin-2-il)metilen]-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-[(5-metoxi-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[e]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)metilen]-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-({5-[2-(benciloxi)etoxi]-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[e]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)metilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-(2,3-dihidro[1,3]tiazol[3,2-a]bencimidazol-6-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-(3,4-dihidro-2H-[1,3]tiazino[3,2-a]bencimidazol-7-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-7-oxo-6-([1,3]tiazol[3,2-a]bencimidazol-6-ilmetilen)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico.

20. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de ácido (5R),(6Z)-6-(7,8-dihidro-6H-ciclopenta[3,4]pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-6-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Acido (5R),(6Z)-7-oxo-6-(5,6,7,8-tetradihidroimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetilen)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-(7,8-dihidro-5H-piran[4,3-d]pirazol[5,1-b][1,3]oxazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-7-oxo-6-(5,6,7,8-tetradihidropirazol[5,1-b][1,3]benzoxazol-2-ilmetilen)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico;

Sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-[[6-(etoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirazol[5',1':2,3][1,3]oxazol[5,4-c]piridin-2-il]metilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico.

21. Un compuesto según la reivindicación 1, el cual es el ácido (5R),(6Z)-6-(5,8-dihidro-6H-imidazo[2,1-b]pirano[4,3-d][1,3]tiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico.

22. Un compuesto según la reivindicación 1, el cual es el ácido (5R),(6Z)-6-(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico.

23. Un método para el tratamiento de infección bacterial o enfermedad en un paciente en necesidad de este, que comprende proveer al paciente de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable en vivo de este.

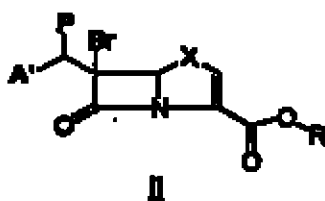
24. Un método según la reivindicación 23, en donde el compuesto es co-administrado con un antibiótico de betalactama.

25. Un método según la reivindicación 24, en donde la relación de antibiótico de β -lactama a compuesto está en un rango de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 100:1.

26. Un método según la reivindicación 25, en donde la relación de antibiótico de β -lactama a compuesto es de menos de 10:1.

27. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de un compuesto de formula I como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable en vivo de este.

28. Un proceso para la preparación de un compuesto de formula I como se reivindicó en la reivindicación 1, que comprende someter a eliminación reductiva un compuesto de formula II:



en donde A' es A o B como se definió en la reivindicación 1, X es O o S, P es un grupo éster saliente, e.g., acetato, mesilato, y R es un grupo protector, seguido, si es necesario, de la remoción del grupo protector, para dar un compuesto de formula I, en donde R₅ es hidrógeno; y si se desea, convertirlo a una sal farmacéuticamente aceptable o a un éster, en donde R₅ es alquiloC1-C6, cicloalquiloC5-C6, o CHR₃OCOalquiloC1-C6.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION **[x]**

MODELO DE UTILIDAD **[]**

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente **[x] 1**
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud **[x] 1**
- ◆ Descripción de la invención **[x] 69**
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes **[]**
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas **[x] 2**

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL **[]**

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 **[]**

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha Radicación : 04106104 00000000 Folios: 268
Fecha (AMB): 2004-10-27 16:11:39
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado(a)
WYETH

Oficio N° 10488

ASUNTO:

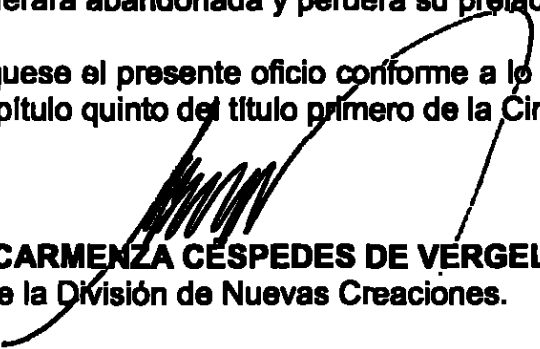
Radicación N°	04-108104
Solicitud internacional	PCT/US03/13451
Fecha inicio fase nacional	01/12/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k Decisión 486).
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando éste fuere una persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

1-2.NOV. 2004

202044

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia