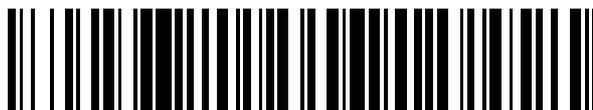


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 431**

51 Int. Cl.:

**C07D 417/14** (2006.01)

**A61K 31/427** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2011 E 11794237 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015 EP 2646436**

54 Título: **Monobactamas**

30 Prioridad:

**29.11.2010 US 417575 P**

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

**05.08.2015**

73 Titular/es:

**PFIZER INC (100.0%)  
235 East 42nd Street  
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**BROWN, MATTHEW, FRANK;  
MITTON-FRY, MARK. J.;  
HAN, SEUNGIL;  
LALL, MANJINDER;  
PLUMMER, MARK, STEPHEN;  
RISLEY, HUD, LAWRENCE;  
SHANMUGASUNDARAM, VEERABAHU y  
STARR, JEREMY, T.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 542 431 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Monobactamas

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados monobactamas que son útiles para el tratamiento de infecciones bacterianas, especialmente infecciones Gram negativas. También se describen procedimientos para usar tales compuestos en el tratamiento de infecciones bacterianas y a composiciones farmacéuticas y combinaciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

**Antecedentes de la invención**

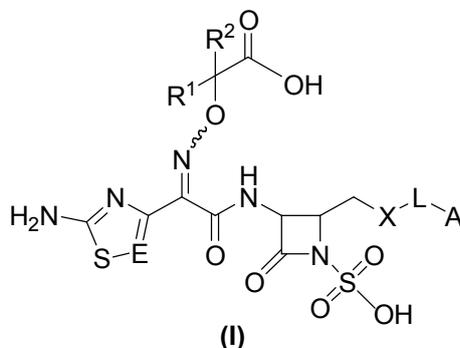
10 Las monobactamas son una clase de agentes antibacterianos que contienen un anillo de beta-lactama monocíclico en oposición a una beta-lactama fusionada con un anillo adicional que se encuentra en otras clases de beta-lactama, tales como cefalosporinas, carbapenemas y penicilinas. El fármaco Aztreonam es un ejemplo de una monobactama comercializada. Carumonam es otro ejemplo. Los primeros estudios en esta área se realizaron por investigadores del Instituto Squibb de Investigación Médica, Cimarusti, C. M. & R. B. Sykes: Monocyclic  $\beta$ -lactam antibiotics. Med. Res. Rev. 1984, 4, 1-24. A pesar del hecho de que las monobactamas seleccionadas se descubrieron hace más de 15 25 años, sigue habiendo una necesidad continua de nuevos antibióticos para combatir el número creciente de organismos resistentes.

Aunque sin limitar la presente invención, se cree que los monobactamas de la presente invención explotan el mecanismo de captación de hierro en bacterias a través del uso de conjugados monobactamas-sideróforos. Para información de antecedentes, véase: M. J. Miller, y col. BioMetals (2009), 22(1), 61-75.

20 El mecanismo de acción de los antibióticos de beta-lactama, incluyendo las monobactamas, se conoce en general por los expertos en la materia e implica la inhibición de una o más proteínas de unión a penicilina (PBP), aunque la presente invención no está ligada o limitada a teoría alguna. Las PBP están implicadas en la síntesis de peptidoglucano, que es un componente principal de las paredes celulares bacterianas.

**Sumario de la Invención**

25 Se ha descubierto una nueva clase de monobactamas. Estos compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables se representan por la Fórmula (I) que se muestra a continuación:



en la que

30 cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  es independientemente hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ) o fenilalquilo ( $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido, en la que el fenilo y los restos alquilo ( $C_1-C_6$ ) del fenilalquilo ( $C_1-C_6$ ) están opcionalmente sustituidos; o  $R^1$  y  $R^2$  juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) opcionalmente sustituido o un heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido;

E es C(H), C(F), C(Cl) o N;

X es  $-O-C(=O)-$ ,  $-NH-C(=O)-$ ,  $-NH-SO_2-$ ,  $-NH-C(=N-CN)-$ ,  $-NH-T-$  o triazol;

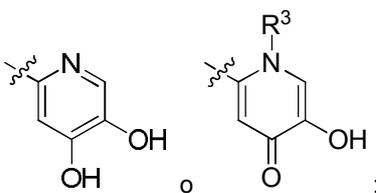
35 L está ausente,  $-(CH_2)_p-$ ,  $-(CH_2)_p-NH-(CH_2)_q-$ ,  $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_q-$ ,  $-(CH_2)_p-C(=O)-NH-(CH_2)_q-$ ,  $-(CH_2)_p-NH-C(=O)-(CH_2)_q-$ ,  $-CH(CH_3)-NH-C(=O)-(CH_2)_q-$ ,  $-(CH_2)_p-NH-C(=O)-NH-(CH_2)_q-$ ,  $-CH(CH_3)-NH-C(=O)-NH-(CH_2)_q-$ ,  $-(CH_2)_p-T-SO_2-NH-(CH_2)_q-$ ,  $-(CH_2)_p-T-(CH_2)_q$ ,  $-(CH_2)_p-T-C(=O)-NH-(CH_2)_q-$ ,  $-(CH_2)_p-T-(CH_2)_q-NH-C(=O)-$ ,  $-NH-(CH_2)_p-T-$ ,  $-O-(CH_2)_p-T-$ ,  $-(CH_2)_p-Y-C(=O)-(CH_2)_q-$  o  $-(CH_2)_p-Y-(CH_2)_q-$ ;

T es un fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

40 Y es un heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido;

cada uno de p y q es independientemente 0, 1, 2 o 3;

A es



<sup>y</sup>  
R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) u OH.

5 con la condición de que la Fórmula (I) no incluya ácido 2-(((1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2S,3R)-2-((3-((1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil)ureido)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona procedimientos para el tratamiento de infecciones bacterianas en un paciente que comprende administrar al paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona procedimientos para el tratamiento de infecciones bacterianas Gram negativas (así como afecciones que surgen de tales infecciones) que incluyen neumonía nosocomial, infecciones del tracto urinario, infecciones sistémicas (bacteremia y sepsis), infecciones cutáneas y de tejido blando, infecciones quirúrgicas, infecciones intraabdominales, infecciones pulmonares (incluyendo las de pacientes con fibrosis quística) en un paciente que comprenden administrar al paciente que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los ejemplos de organismos Gram negativos incluyen *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, y *Acinetobacter baumannii*.

En otro aspecto, la presente invención proporciona procedimientos para el tratamiento de infecciones bacterianas Gram negativas, (así como afecciones que surgen de tales infecciones) incluyendo *Helicobacter pylori* (y alivio de complicaciones gástricas asociadas tales como enfermedad de úlcera péptica, carcinogénesis gástrica, etc.), endocarditis, infecciones de pie diabético, osteomielitis, infecciones asociadas con quemaduras o heridas, infecciones de dispositivos tales como catéteres, infecciones oculares, infecciones óticas e infecciones del sistema nervioso central en un paciente que comprenden administrar al paciente que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los ejemplos de organismos Gram negativos incluyen *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, y *Acinetobacter baumannii*.

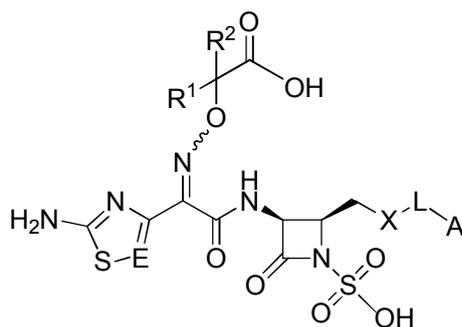
30 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones bacterianas.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones bacterianas Gram negativas (así como afecciones que surgen de tales infecciones) que incluyen neumonía nosocomial, infecciones del tracto urinario, infecciones sistémicas (bacteremia y sepsis), infecciones cutáneas y del tejido blando, infecciones quirúrgicas, infecciones intraabdominales, infecciones pulmonares (incluyendo las de pacientes con fibrosis quística).

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones bacterianas Gram negativas (así como afecciones que surgen de tales infecciones) que incluyen *Helicobacter pylori* (y alivio de complicaciones gástricas asociadas tales como enfermedad de úlcera péptica, carcinogénesis gástrica, etc.) endocarditis, infecciones de pie diabético, osteomielitis, infecciones asociadas con quemaduras o heridas, infecciones de dispositivos tales como catéteres, infecciones oculares, infecciones óticas e infecciones del sistema nervioso central.

### **Descripción Detallada de la Invención**

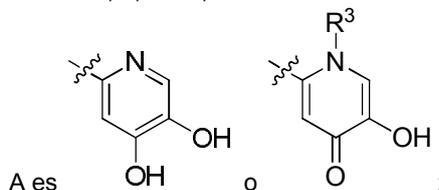
En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA)



Fórmula (IA)

en la que

- 5 cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido en la que el fenilo y los restos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) del fenilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) están opcionalmente sustituidos; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido o un heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido;
- E es C(H), C(F), C(Cl) o N;
- 10 X es -O-C(=O)-, -NH-C(=O)-, -NH-SO<sub>2</sub>-, -NH-C(=N-CN)-, -NH-T- o triazol;
- L está ausente, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-NH-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-SO<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NH-C(=O)-, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Y-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>;
- 15 T es un fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;
- Y es un heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido;
- cada uno de p y q es independientemente 0, 1, 2 o 3;



y R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) u OH.

- 20 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); X es -O-C(=O)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> en la que T es isoxazol, tiazol o pirimidina; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.
- 25 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo; X es -O-C(=O)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.
- En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo; X es -O-C(=O)-; L es -CH(CH<sub>3</sub>)-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-; q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.
- 30 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo; X es -O-C(=O)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> en la que T es isoxazol, tiazol o pirimidina; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.
- En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); X es triazol; L está ausente o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.
- 35 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo; X es triazol; L está ausente; A es como se define en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.
- En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo; X es triazol; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.
- 40 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo; X es triazol; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); X es -NH-SO<sub>2</sub>-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- en la que T es fenilo; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo; X es -NH-SO<sub>2</sub>-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo; X es -NH-SO<sub>2</sub>-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- en la que T es fenilo; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); X es -NH-T-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-; T es piridina; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo; X es -NH-T-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-; T es piridina; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); X es -NH-C(=N-CN)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo; X es -NH-C(=N-CN)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); X es -NH-C(=O)-; L está ausente, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-NH-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NH-C(=O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-SO<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Y-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-; T es isoxazol, oxazol, pirimidina, tiazol o fenilo; p, c, Y y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo; X es -NH-C(=O)-; L está ausente; A es como se define en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo; X es -NH-C(=O)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-; A es como se define en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo; X es -NH-C(=O)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> es hidrógeno; R<sup>2</sup> es isobutilo; X es -NH-C(=O)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo; X es -NH-C(=O)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo; X es -NH-C(=O)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

45 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo; X es -NH-C(=O)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo; X es -NH-C(=O)-; L es -CH(CH<sub>3</sub>)-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-; q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

50 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo; X es -NH-C(=O)-; L es -CH(CH<sub>3</sub>)-NH-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-; q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

- En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo; X es -NH-C(=O)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>; T es isoxazol, oxazol, pirimidina, o tiazol; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.
- 5 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo; X es -NH-C(=O)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>; T es fenilo; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.
- En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo; X es -NH-C(=O)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NH-C(=O)-; T es fenilo; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.
- 10 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo; X es -NH-C(=O)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-SO<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>; T es fenilo; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.
- En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo; X es -NH-C(=O)-; L es -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T; T es isoxazol, oxazol, pirimidina, o tiazol; p y A son como se define en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.
- 15 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo; X es -NH-C(=O)-; L es -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T; T es isoxazol, oxazol, pirimidina, o tiazol; p y A son como se define en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.
- 20 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo; X es -NH-C(=O)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Y-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>; Y es azetidina; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.
- En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo; X es -NH-C(=O)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>; Y es azetidina; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.
- 25 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(Cl) o N; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); X es -NH-C(=O)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.
- En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(Cl) o N; R<sup>1</sup> es hidrógeno o metilo; R<sup>2</sup> es metilo; X es -NH-C(=O)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.
- 30 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> es hidrógeno; R<sup>2</sup> es fenilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); X es -NH-C(=O)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.
- En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> es hidrógeno; R<sup>2</sup> es bencilo; X es -NH-C(=O)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.
- 35 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido; X es -O-C(=O)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> en la que T es isoxazol, tiazol o pirimidina; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.
- 40 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclobutilo o ciclopentilo; X es -O-C(=O)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.
- En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclobutilo o ciclopentilo; X es -O-C(=O)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>; q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.
- 45 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclobutilo o ciclopentilo; X es -O-C(=O)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> en la que T es isoxazol, tiazol o pirimidina; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.
- 50 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido; X es triazol; L está ausente o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclobutilo o ciclopentilo; X es triazol; L está ausente; A es como se define en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclobutilo o ciclopentilo; X es triazol; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman un opcionalmente sustituido (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo; X es -NH-SO<sub>2</sub>-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- en la que T es fenilo; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclobutilo o ciclopentilo; X es -NH-SO<sub>2</sub>-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclobutilo o ciclopentilo; X es -NH-SO<sub>2</sub>-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- en la que T es fenilo; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido; X es -NH-T-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-; T es piridina; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclobutilo o ciclopentilo; X es -NH-T-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-; T es piridina; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido; X es -NH-C(=N-CN)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclobutilo o ciclopentilo; X es -NH-C(=N-CN)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido; X es -NH-C(=O)-; L está ausente, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-NH-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NH-C(=O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-SO<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Y-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-; T es isoxazol, oxazol, pirimidina, tiazol o fenilo; p, c, Y y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclobutilo o ciclopentilo; X es -NH-C(=O)-; L está ausente; A es como se define en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclobutilo o ciclopentilo; X es -NH-C(=O)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-; A es como se define en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

45 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclobutilo o ciclopentilo; X es -NH-C(=O)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclobutilo o ciclopentilo; X es -NH-C(=O)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

50 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclobutilo o ciclopentilo; X es -NH-C(=O)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclobutilo o ciclopentilo; X es -NH-C(=O)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclobutilo o ciclopentilo; X es -NH-C(=O)-; L es -CH(CH<sub>3</sub>)-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-; q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclobutilo o ciclopentilo; X es -NH-C(=O)-; L es -CH(CH<sub>3</sub>)-NH-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-; q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclobutilo o ciclopentilo; X es -NH-C(=O)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>; T es isoxazol, oxazol, pirimidina, o tiazol; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclobutilo o ciclopentilo; X es -NH-C(=O)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-; T es fenilo; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclobutilo o ciclopentilo; X es -NH-C(=O)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NH-C(=O)-; T es fenilo; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclobutilo o ciclopentilo; X es -NH-C(=O)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-SO<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-; T es fenilo; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclobutilo o ciclopentilo; X es -NH-C(=O)-; L es -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-; T es isoxazol, oxazol, pirimidina, o tiazol; p y A son como se define en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclobutilo o ciclopentilo; X es -NH-C(=O)-; L es -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-; T es isoxazol, oxazol, pirimidina, o tiazol; p y A son como se define en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

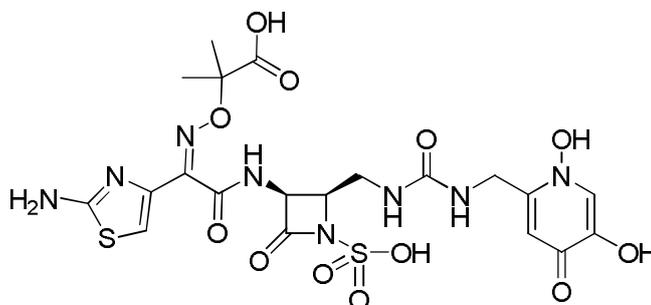
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclobutilo o ciclopentilo; X es -NH-C(=O)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Y-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-; Y es azetidina; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclobutilo o ciclopentilo; X es -NH-C(=O)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-; Y es azetidina; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman un heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido; X es -NH-C(=O)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

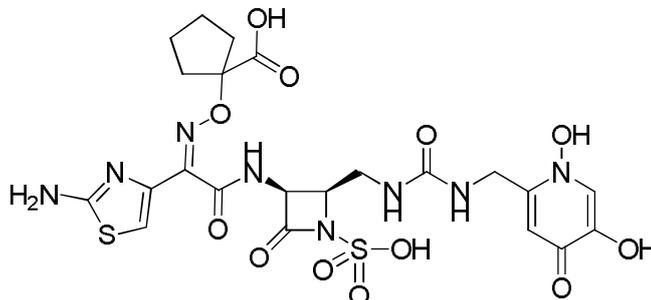
35 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IA) en la que E es C(H); R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman tetrahidropirano; X es -NH-C(=O)-; L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-; p, q y A son como se definen en la Fórmula (IA); y R<sup>3</sup> es hidrógeno u OH.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto



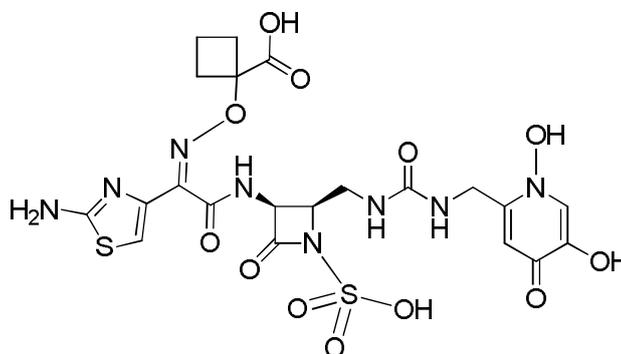
40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (IA) muestran actividad antibacteriana, especialmente contra organismos Gram negativos. Pueden usarse para el tratamiento de infecciones bacterianas en mamíferos, especialmente seres humanos. Los compuestos también pueden usarse para aplicaciones veterinarias, tales como tratamiento de infecciones en ganado y animales de compañía.

Los compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (IA) son útiles para el tratamiento de una diversidad de infecciones, especialmente infecciones Gram negativas (así como afecciones que surgen de tales infecciones), incluyendo neumonía nosocomial, infecciones del tracto urinario, infecciones sistémicas (bacteremia y sepsis), infecciones cutáneas y del tejido blando, infecciones quirúrgicas, infecciones intraabdominales, infecciones pulmonares (incluyendo las de pacientes con fibrosis quística), *Helicobacter pylori* (y alivio de complicaciones gástricas asociadas tales como enfermedad de úlcera péptica, carcinogénesis gástrica, etc.), endocarditis, infecciones de pie diabético, osteomielitis, infecciones asociadas con quemaduras o heridas, infecciones de dispositivos tales como catéteres, infecciones oculares, infecciones óticas e infecciones del sistema nervioso central. Los ejemplos de organismos Gram negativos incluyen *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, y *Acinetobacter baumannii*. Son compuestos preferidos de Fórmula (IA) útiles en los procedimientos de la presente invención los Ejemplos 4, 26 y 30.

Para simplificar la administración, los compuestos se mezclarán típicamente con al menos un excipiente y se formularán en una forma de dosificación farmacéutica. Los ejemplos de tales formas farmacéuticas incluyen comprimidos, cápsulas, soluciones/suspensiones para inyección, aerosoles para inhalación y soluciones/suspensiones para ingestión oral.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

También se describen procedimientos para el tratamiento de infecciones bacterianas en un paciente que comprenden administrar al paciente que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describen procedimientos para el tratamiento de infecciones bacterianas Gram negativas (así como afecciones que surgen de tales infecciones), que incluyen neumonía nosocomial, infecciones del tracto urinario, infecciones sistémicas (bacteremia y sepsis), infecciones cutáneas y del tejido blando, infecciones quirúrgicas, infecciones intraabdominales, infecciones pulmonares (incluyendo las de pacientes con fibrosis quística), en un

paciente que comprenden administrar al paciente que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los ejemplos de organismos Gram negativos incluyen *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, y *Acinetobacter baumannii*. Son compuestos preferidos de Fórmula (IA) útiles en los procedimientos de la presente invención los Ejemplos 4, 26 y 30.

También se describen procedimientos para el tratamiento de infecciones bacterianas Gram negativas (así como afecciones que surgen de tales infecciones), incluyendo *Helicobacter pylori* (y alivio de complicaciones gástricas asociadas tales como enfermedad de úlcera péptica, carcinogénesis gástrica, etc.), endocarditis, infecciones de pie diabético, osteomielitis, infecciones asociadas con quemaduras o heridas, infecciones de dispositivos tales como catéteres, infecciones oculares, infecciones óticas e infecciones del sistema nervioso central en un paciente que comprenden administrar al paciente que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los ejemplos de organismos Gram negativos incluyen *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, y *Acinetobacter baumannii*. Son compuestos preferidos de Fórmula (IA) útiles en los procedimientos de la presente invención los Ejemplos 4, 26 y 30.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (IA) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones bacterianas. Son compuestos preferidos de Fórmula (IA) útiles en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de infecciones bacterianas los Ejemplos 4, 26 y 30.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (IA) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones bacterianas Gram negativas (así como afecciones que surgen de tales infecciones), que incluyen neumonía nosocomial, infecciones del tracto urinario, infecciones sistémicas (bacteremia y sepsis), infecciones cutáneas y del tejido blando, infecciones quirúrgicas, infecciones intraabdominales, infecciones pulmonares (incluyendo las de pacientes con fibrosis quística). Son compuestos preferidos de Fórmula (IA) útiles en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de infecciones bacterianas Gram negativas los Ejemplos 4, 26 y 30.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (IA) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones bacterianas Gram negativas (así como afecciones que surgen de tales infecciones), que incluyen *Helicobacter pylori* (y alivio de complicaciones gástricas asociadas tales como enfermedad de úlcera péptica, carcinogénesis gástrica, etc.), endocarditis, infecciones de pie diabético, osteomielitis, infecciones asociadas con quemaduras o heridas, infecciones de dispositivos tales como catéteres, infecciones oculares, infecciones óticas e infecciones del sistema nervioso central. Son compuestos preferidos de Fórmula (IA) útiles en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de infecciones bacterianas Gram negativas los Ejemplos 4, 26 y 30.

En otro aspecto, la presente invención contempla combinaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes antibacterianos adicionales. Dicho uso de compuestos de la invención en combinación con uno o más agentes antibacterianos adicionales pueden ser para uso simultáneo, separado o secuencial. El agente antibacteriano adicional se selecciona de beta-lactamas, quinolonas, fluoroquinolonas, aminoglucósidos, glucopéptidos, lipopéptidos, macrólidos, cetólidos, estreptograminas, anasamicinas oxazolidinonas, polimixinas, penicilinas, inhibidores de la ruta de folato, fenicoles, tetraciclinas y lincosamidas.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente antibacteriano adicional que es un antibacteriano beta-lactámico. El antibacteriano beta-lactámico se selecciona de penicilinas, cefamicinas, cefalosporinas, carbapenemas, monobactamas e inhibidores de beta-lactamasa o combinaciones de inhibidor de beta-lactamasa/beta-lactama. Los inhibidores de beta-lactamasa preferidos incluyen, pero sin limitación, tazobactama, ácido clavulánico, sulbactam, NXL-104, NXL-105, y MK-7655. Un inhibidor de beta-lactamasa/beta-lactama preferido es CXA-201. Un compuesto preferido de Fórmula (IA) es el Ejemplo 4, 26 o 30.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente antibacteriano adicional que se selecciona de clindamicina, metronidazol, ampicilina, piperacilina, tetraciclina, doxiciclina, tigeciclina, TP-434, PTK-0796, gentamicina, amicacina, ACHN-490, azitromicina, ciprofloxacina, levofloxacina, trimetoprim/sulfametoxazol, colistina, polimixina B, imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem, ceftazidima, cefazolin, cefepima, cefpodoxima y una cefalosporina de tercera generación. Un compuesto preferido de Fórmula (IA) es el Ejemplo 4, 26 o 30.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente antibacteriano adicional que es cefepima. Una combinación farmacéutica preferida es el Ejemplo 4, 26 o 30 y cefepima.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de

Fórmula (I) o Fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente antibacteriano adicional que es meropenem. Una combinación farmacéutica preferida es el Ejemplo 4, 26 o 30 y meropenem.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación farmacéutica, como se describe en el presente documento, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 También se describen procedimientos para el tratamiento de infecciones bacterianas Gram negativas (así como afecciones que surgen de tales infecciones), que incluyen neumonía nosocomial, infecciones del tracto urinario, infecciones sistémicas (bacteremia y sepsis), infecciones cutáneas y del tejido blando, infecciones quirúrgicas, infecciones intraabdominales, infecciones pulmonares (incluyendo las de pacientes con fibrosis quística) en un paciente que comprenden administrar al paciente que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación farmacéutica, como se describe en el presente documento. Los ejemplos de organismos Gram negativos incluyen *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, y *Acinetobacter baumannii*.

15 También se describen procedimientos para el tratamiento de infecciones bacterianas Gram negativas (así como afecciones que surgen de tales infecciones), incluyendo *Helicobacter pylori* (y alivio de complicaciones gástricas asociadas tales como enfermedad de úlcera péptica, carcinogénesis gástrica, etc.), endocarditis, infecciones de pie diabético, osteomielitis, infecciones asociadas con quemaduras o heridas, infecciones de dispositivos tales como catéteres, infecciones oculares, infecciones óticas e infecciones del sistema nervioso central en un paciente que comprenden administrar al paciente que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación farmacéutica, como se describe en el presente documento. Los ejemplos de organismos Gram negativos incluyen *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, y *Acinetobacter baumannii*.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de una combinación farmacéutica, como se describe en el presente documento, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones bacterianas Gram negativas (así como afecciones que surgen de tales infecciones), que incluyen neumonía nosocomial, infecciones del tracto urinario, infecciones sistémicas (bacteremia y sepsis), infecciones cutáneas y del tejido blando, infecciones quirúrgicas, infecciones intraabdominales, infecciones pulmonares (incluyendo las de pacientes con fibrosis quística).

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de una combinación farmacéutica, como se describe en el presente documento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones bacterianas Gram negativas (así como afecciones que surgen de tales infecciones), que incluyen *Helicobacter pylori* (y alivio de complicaciones gástricas asociadas tales como enfermedad de úlcera péptica, carcinogénesis gástrica, etc.), endocarditis, infecciones de pie diabético, osteomielitis, infecciones asociadas con quemaduras o heridas, infecciones de dispositivos tales como catéteres, infecciones oculares, infecciones óticas e infecciones del sistema nervioso central.

### **Definiciones**

35 Como se usa a lo largo de esta solicitud, incluyendo las reivindicaciones, los siguientes términos tienen los significados que se definen a continuación, a menos que se indique específicamente otra cosa. El plural y el singular deben tratarse como intercambiables, excepto la indicación del número.

40 El término "alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), como se define en el presente documento, adjunto al resto molecular de partida a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

45 El término "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo" como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo de cadena ramificada o lineal que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen, pero sin limitación metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, pentilo y hexilo. El grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup> y -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> en el que cada uno de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se representa independientemente por hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

El término "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)" como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo de cadena ramificada o lineal que contiene de 1 a 3 átomos de carbono que incluyen metilo, etilo, propilo e isopropilo. El grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno, ciano, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup> y -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> en el que cada uno de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

50 El término "ciano" como se usa en el presente documento, se refiere un grupo CN.

El término "halo" o "halógeno" como se usa en el presente documento, significa -F, -Cl, -Br y -I.

55 El término "fenilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" como se usa en el presente documento, significa un grupo fenilo que está unido a la molécula de partida a través de un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de fenilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo y 4-fenilbutilo. El grupo fenilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes en el grupo fenilo

seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, trifluorometilo, trifluorometoxi, fosfato, oxo, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N-C(O)-R<sup>4</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)-N-R<sup>4</sup>, -C(O)-R<sup>4</sup>, -C(O)-O-R<sup>4</sup>, -SR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> y -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, en el que cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente y m es 0-4. Además, el grupo fenilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) también puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes en el grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) en el que los sustituyentes se seleccionan entre halógeno, ciano, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup> y -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> en el que cada uno de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

La expresión "anillo heterocíclico de 4-6 miembros", "anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros" o "heterociclo de 4-6 miembros" se refiere a cualquier anillo de 4 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre; o un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno; 1 átomo de oxígeno; 1 átomo de azufre; 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de azufre; 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno; 2 átomos de oxígeno en posiciones no adyacentes; 1 átomo de oxígeno y 1 átomo de azufre en posiciones no adyacentes; o 2 átomos de azufre en posiciones no adyacentes. El anillo de 5 miembros tiene de 0 a 1 dobles enlaces y los anillos de 6 miembros tienen de 0 a 2 dobles enlaces. Los heterociclos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, azetidina, oxetano, tietano, piperidina, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotiofeno, piperazina, morfolina, tetrahidrotriazina, tetrahidropirazol, tetrahidro-oxazol, tetrahidro-oxazina, tiomorfolina y tetrahidropirimidina. Los anillos heterocíclicos de la presente invención están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, trifluorometilo, trifluorometoxi, fosfato, oxo, SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N-C(O)-R<sup>4</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)-N-R<sup>4</sup>, -C(O)-R<sup>4</sup>, -C(O)-O-R<sup>4</sup>, -SR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> y -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, en el que cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente y m es 0-4. Estos sustituyentes pueden ser el mismo o diferentes y pueden estar situados en cualquier posición del anillo que se permita químicamente. Cualquier átomo de nitrógeno en un anillo heterocíclico de este tipo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), si dicha sustituyente se permite químicamente. Además, la presente invención incluye la sustitución de cualquier átomo de nitrógeno incluido en un heterociclo con dos grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) independientes, como se define en el presente documento, para formar un catión de amina cuaternaria o amonio.

El término "hidroxilo" o "hidroxilo" se refiere a un grupo OH.

El término "nitro" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo NO<sub>2</sub>.

El término "oxo" como se usa en el presente documento significa =O.

La expresión "fenilo opcionalmente sustituido" se refiere a un anillo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, trifluorometilo, trifluorometoxi, fosfato, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N-C(O)-R<sup>4</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)-N-R<sup>4</sup>, -C(O)-R<sup>4</sup>, -C(O)-O-R<sup>4</sup>, -SR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> y -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, en el que R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y m son como se han definido anteriormente.

La expresión "heteroarilo de 5 a 6 miembros", "anillo heteroarilo de 5-6 miembros" o "heteroarilo de 5-6 miembros" como se usa en el presente documento se refiere a un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos. Estos anillos aromáticos pueden contener 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno; 1 átomo de oxígeno; 1 átomo de azufre; 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de azufre; o 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno. Los ejemplos de dichos heteroarilos de 5 a 6 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, triazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y furazanilo. Los anillos heteroarilo de la presente invención están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, trifluorometilo, trifluorometoxi, fosfato, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N-C(O)-R<sup>4</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)-N-R<sup>4</sup>, -C(O)-R<sup>4</sup>, -C(O)-O-R<sup>4</sup>, -SR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> y -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, en el que R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y m son como se han definido anteriormente.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de Fórmula (I) que, cuando se administra a un paciente, proporciona el efecto deseado. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación: disminuir la gravedad de los síntomas asociados con una infección bacteriana, reducir el número de bacterias en el tejido afectado y/o evitar que las bacterias en el tejido afectado aumenten en número, eliminando las bacterias y evitando la mortalidad del paciente relacionada con la infección.

El término "paciente" se refiere a animales de sangre caliente tales como cobayas, ratones, ratas, gerbos, gatos, conejos, perros, monos, chimpancés, cerdos, vacas, seres humanos, etc.

El término "tratar" se refiere a la capacidad de los compuestos para disipar, aliviar o ralentizar la progresión de la infección bacteriana del paciente (o afección) o cualquier daño tisular asociado con la enfermedad. También debería interpretarse que incluye el uso profiláctico antes de cirugía, procedimientos dentales, etc., en los que los profesionales de los cuidados sanitarios administran de forma rutinaria antibióticos para reducir la probabilidad de infección.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprenden una formulación y/o el mamífero al que se trata con la misma.

5 La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "vehículo" significa una carga, diluyente, material de encapsulación o adyuvante de formulación no tóxico, inerte sólido, semisólido o líquido de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden actuar como vehículos farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa, almidones tales como almidón de patata y almidón de maíz, celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; goma de tragacanto en polvo; malta; 10 gelatina; talco; manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles tales como propilenglicol; ésteres tales como etil oleato y etil laurato; agar; agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua sin pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón de fosfato; así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como lauril sulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de 15 revestimiento, agentes edulcorantes, saporíferos y perfumantes, también pueden estar presentes conservantes y antioxidantes en la composición, de acuerdo con el criterio de un experto en la materia de las formulaciones.

El término "isómero" significa "estereoisómero" y/o "isómero geométrico" como se define a continuación.

20 El término "estereoisómero" se refiere a compuestos que poseen uno o más centros quirales y cada centro quiral puede existir en la configuración R o S. Los estereoisómeros incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como racematos y mezclas de los mismos.

La expresión "isómero geométrico" significa que un compuesto puede existir en las formas cis, trans, syn, anti, *entgegen* (E) y *zusammen* (Z), así como mezclas de las mismas.

Los compuestos de Fórmula (I), compuestos de Fórmula (IA) y compuestos de la presente invención, etc. se usan de forma intercambiable a lo largo de toda la solicitud y deben tratarse como sinónimos.

25 La expresión "sal o sales farmacéuticamente aceptables", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, incluye sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención que son de naturaleza básica son capaces de formar una gran diversidad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden usarse para preparar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos son los que forman sales de 30 adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentsinano, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)]. Los compuestos de la presente invención que incluyen un resto básico, tales como un grupo amino, pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos, además de los ácidos que se han mencionado 35 anteriormente.

40 La invención también se refiere a sales de adición de bases de los compuestos de la presente invención e incluyen, pero sin limitación, las obtenidas a partir de dichos cationes farmacológicamente aceptables, tales como cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) y los cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), sales de adición de amonio o amina soluble en agua, tales como N-metilglucamina-(me glumina) y el alcanolamonio inferior y otras sales de bases de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos no limitantes de dichas sales de bases adecuadas incluyen sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, me glumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc. También 45 pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales hemisulfato, hemicalcio y hemisodio.

Para una revisión acerca de las sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Se conocen procedimientos para fabricar sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la invención por un experto en la técnica. También se ilustran en los Ejemplos 1-69 que se indican a continuación.

50 Algunos de los compuestos de Fórmula (I) pueden existir en forma de isómeros geométricos. Los compuestos de Fórmula (I) pueden poseer uno o más centros asimétricos, existiendo de esta manera en forma de dos, o más, formas estereoisoméricas. La presente invención incluye todos los estereoisómeros individuales e isómeros geométricos de los compuestos de Fórmula (I) y mezclas de los mismos. Los enantiómeros individuales pueden obtenerse por separación quiral o usando el enantiómero pertinente en la síntesis.

55 Además, los compuestos de la presente invención pueden existir sin solvatar, así como en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua (hidratos), etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de la presente invención. Los compuestos también pueden existir en uno o más estados cristalinos, es decir polimorfos, o pueden existir en forma

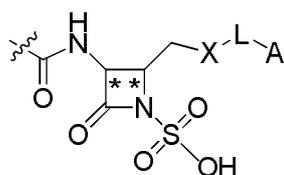
de sólidos amorfos. Todas estas formas se incluyen por las reivindicaciones.

También se describen profármacos de los compuestos de la invención. Por lo tanto, ciertos derivados de compuestos de la invención que pueden tener algo o ninguna actividad farmacológica por sí mismo, cuando se administran en o sobre el cuerpo, pueden convertirse en compuestos de la invención que tienen la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Dichos derivados se denominan como "profármacos". Puede encontrarse información adicional sobre el uso de profármacos en Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Esta invención también incluye compuestos de la invención que contienen grupos protectores. Un experto en la técnica también apreciará que los compuestos de la invención también pueden prepararse con determinados grupos protectores que son útiles para la purificación o almacenamiento y pueden eliminarse antes de su administración a un paciente. La protección y desprotección de grupos funcionales se describe en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y "Protective Groups in Organic Synthesis", 4ª edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (2007).

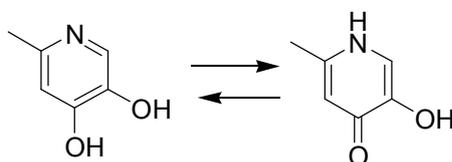
La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los indicados en la Fórmula (I), pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico predominante en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin limitación,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Los compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos que se han mencionado anteriormente y/o otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Se prefieren particularmente isótopos titulados, es decir,  $^3\text{H}$  y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , por su fácil preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede producir ciertas ventajas terapéuticas producidas por una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida in vivo aumentada o requerimientos de dosificación reducidos, e incluso puede preferirse en algunas circunstancias. Puede encontrarse información adicional en: M. B. Fisher, y col. Curr. Op. Drug Disc. Dev. 2006, 9(1), 101-109. Los compuestos marcados con isótopos de esta invención y profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente realizando los procedimientos desvelados en los Esquemas y/o en los Ejemplos que se indican a continuación, sustituyendo un reactivo marcado con isótopos disponible fácilmente con un reactivo no marcado con isótopos.

Los compuestos de Fórmula (I) contienen un resto de azetidionona como se representa a continuación



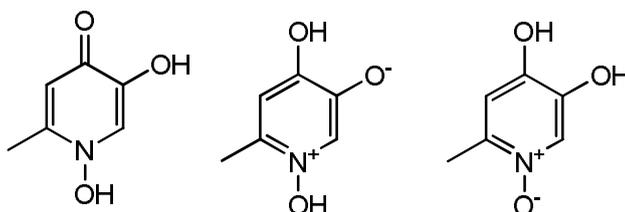
Además, dos de los átomos de carbono del resto de azetidionona contienen centros quirales, marcados con \*. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de un racemato, una mezcla de diastereómeros cis y trans, una mezcla de enantiómeros cis o una mezcla de enantiómeros trans. La presente invención también contempla un enantiómero individual cis o un enantiómero individual trans cuando el exceso enantiomérico ("ee") sea  $\geq 90\%$ . El ee preferido es del  $95\%$ - $98\%$  y el ee más preferido es  $\geq 99\%$ . Los cuatro enantiómeros se denominan (R,R), (S,S), (R,S) o (S,R). A menos que se indique otra cosa, las reivindicaciones incluyen los cuatro enantiómeros y cualquier combinación de los mismos.

Los compuestos de Fórmula (I) contienen un anillo piridinona o piridinio como se representa por la Fórmula (I) término "A." Cuando "A" es una piridinona y "R<sup>3n</sup>" es hidrógeno o H, mostrado a continuación, la piridinona puede existir en forma de tautómeros.



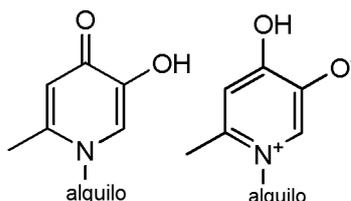
Las reivindicaciones de la presente invención incluyen cada una de estas formas tautoméricas y mezclas de las mismas. Como es evidente fácilmente para un experto en la técnica, puede existir un equilibrio entre estas dos formas, y dependiendo del pH, pKa, forma física (es decir, sólido o solución), forma cristalina, etc., puede predominar una forma tautomérica sobre la otra.

- 5 Cuando "A" es una piridinona y "R<sup>3</sup>" es hidroxilo, el resto piridinona, de nuevo, puede existir en forma de tautómeros, mostrados a continuación con fines de claridad.



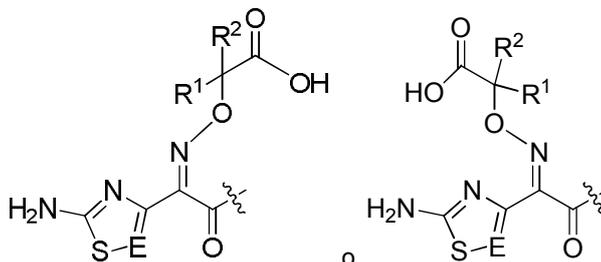
- 10 Las reivindicaciones de la presente invención incluyen cada una de estas formas tautoméricas y mezclas de las mismas. Debe apreciarse que uno de los tautómeros que se han mostrado anteriormente pueden predominar sobre el otro dependiendo de condiciones de reacción, el procedimiento de aislamiento, el estado físico y/o las condiciones de almacenamiento.

Cuando "A" es una piridinona y "R<sup>3</sup>" es alquilo, el resto piridinona, de nuevo, puede existir en forma de tautómeros, mostrados a continuación con fines de claridad.



- 15 Las reivindicaciones de la presente invención incluyen cada una de estas formas tautoméricas y mezclas de las mismas. Debe apreciarse que uno de los tautómeros que se han mostrado anteriormente puede predominar sobre el otro dependiendo de condiciones de reacción, el procedimiento de aislamiento, el estado físico y/o las condiciones de almacenamiento.

- 20 Los compuestos de Fórmula (I) contienen un resto oxima-éter. Este grupo puede existir en la configuración geométrica cis o trans, como se representa a continuación, o en forma de una mezcla de tanto cis como trans.

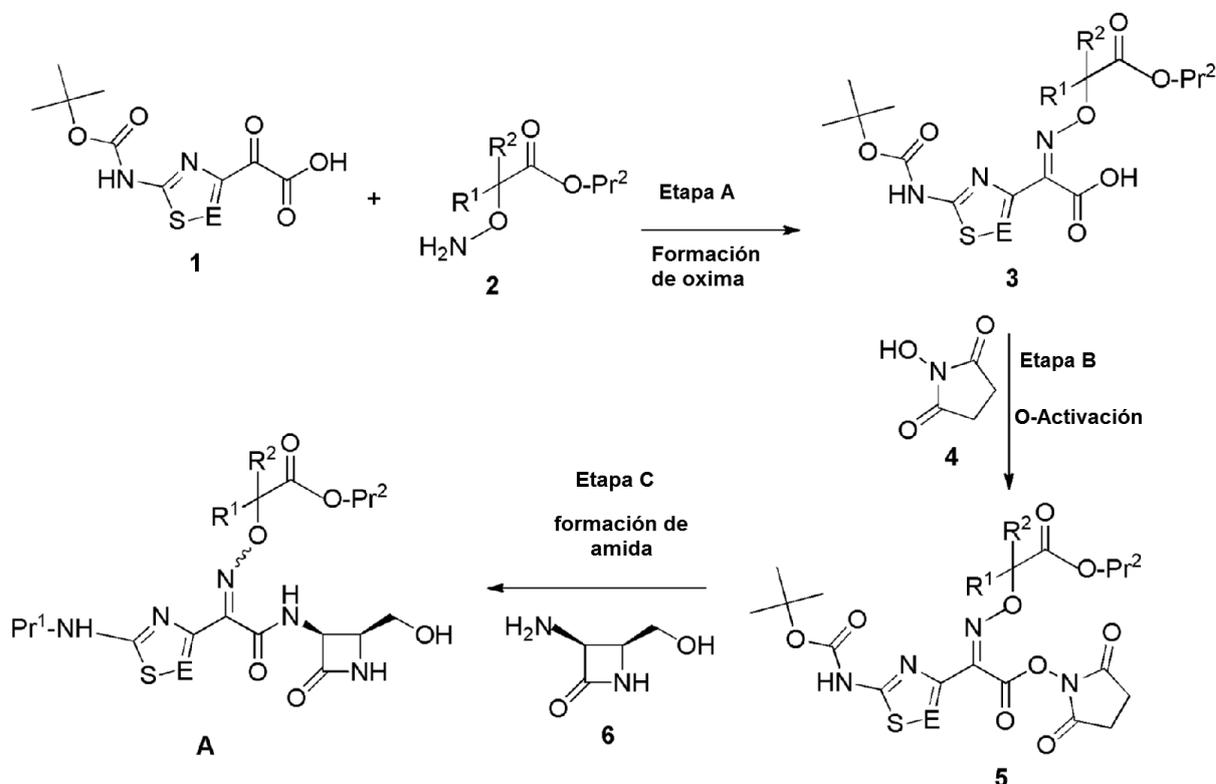


A menos que se indique otra cosa, las reivindicaciones de la presente invención incluyen mezclas de los isómeros geométricos cis y trans, el isómero aislado cis, o el isómero aislado trans.

- 25 Los compuestos de Fórmula (I) contienen restos ácidos (por ejemplo, ácido carboxílico, sulfato) y restos básicos (por ejemplo, aminotiazol). Como será evidente fácilmente para un experto en la técnica, la presencia o posición de los protones ácidos puede variar dependiendo de factores tales como pKa, pH, estado físico, etc. Esto se ilustra a continuación en dos ejemplos, sin embargo, existen otras posibilidades, y las reivindicaciones de la presente invención incluyen todas las posibilidades. Un experto en la técnica apreciará que las estructuras representadas a lo largo de toda la solicitud no pretenden ser definitivas con respecto a la posición de los protones ácidos.
- 30



## Esquema B



El Esquema B anterior describe la síntesis del intermedio A, que puede usarse para producir los compuestos de Fórmula (I) en la que E, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definen en la Fórmula (I) de la sección Resumen en el presente documento. Los Esquemas C-I, que se indican a continuación, describen procedimientos alternativos para colocar las diversas cadenas laterales X-L-A.

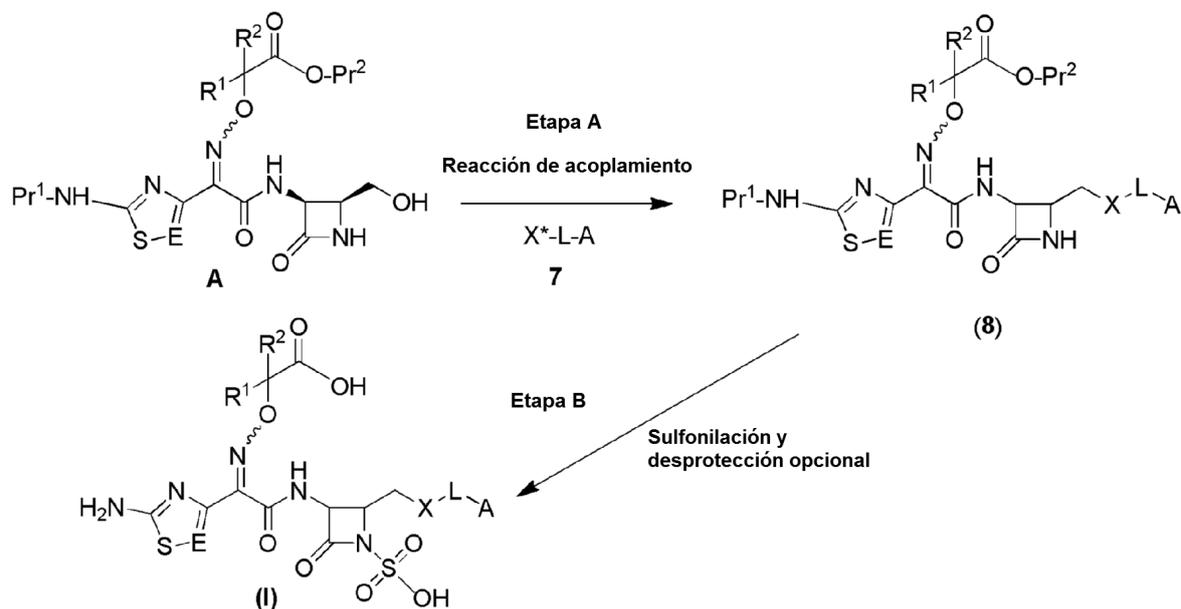
Uno de los materiales de partida es el resto heteroarilo de 5 miembros representado por la estructura 1. E se representará por la misma función según se desee en el producto final. La amina se protegerá como se representa. El Esquema B muestra un grupo Boc, pero pueden utilizarse otros grupos protectores apropiados. Los procedimientos para producir este compuesto se describen en Yamawaki, K., y col., *Bioorganic & Medicinal Chem.*, (2007), 15, 6716 y Yamamoto, H., y col., *Bioorganic and Medicinal Chem.*, (2002), 10, 1535. El otro material de partida es el compuesto de estructura 2, que puede prepararse como se describe en el documento WO 2007/065288. En este compuesto, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se representarán por el mismo resto según se desee en el producto final y Pr<sup>2</sup> se representará por un grupo protector apropiado para funciones carboxi, como se conoce en la técnica.

En la Etapa A, la oxima (estructura 3) se forma usando técnicas bien conocidas en la técnica (véase Yamawaki y col., anteriormente, documento WO 2007/065288 o documento WO 2010/070523). Típicamente, se ponen en contacto cantidades equivalentes de los compuestos de estructura 1 y 2 en metanol a temperatura ambiente. La reacción se deja avanzar hasta que se completa. El producto deseado de estructura 3 se recupera y se aísla como se conoce en la técnica (es decir, evaporación rotatoria, precipitación seguido de filtración, etc). Opcionalmente puede purificarse por cromatografía o usarse como el producto en bruto en la Etapa B.

En la Etapa B, el éster 5 activado puede prepararse por la reacción de cantidades equivalentes de estructura 3 con N-hidroxisuccinimida (estructura 4) en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como diciclohexilcarbodiimida o diisopropilcarbodiimida en un disolvente aprótico polar, tal como diclorometano a temperatura ambiente, o reducida. El éster 5 activado puede aislarse y/o purificarse usando técnicas conocidas en la técnica, tales como por cromatografía.

El co-reactivo de la Etapa C, estructura 6, puede prepararse como se describe en Kishimoto y col., en *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* Vol. 23, 2646 (1984) y Takahashi y col., en *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* Vol. 34, 2732 (1986). La amidación de la Etapa C puede realizarse como se conoce en la técnica. Típicamente se ponen en contacto cantidades equivalentes de los reactivos con una base, tal como trietilamina, en un disolvente aprótico polar, tal como metanol o etanol, a temperatura ambiente y la reacción se deja avanzar hasta que se completa. Después, el intermedio A puede recuperarse, aislarse y purificarse usando técnicas conocidas en la técnica.

## Esquema C



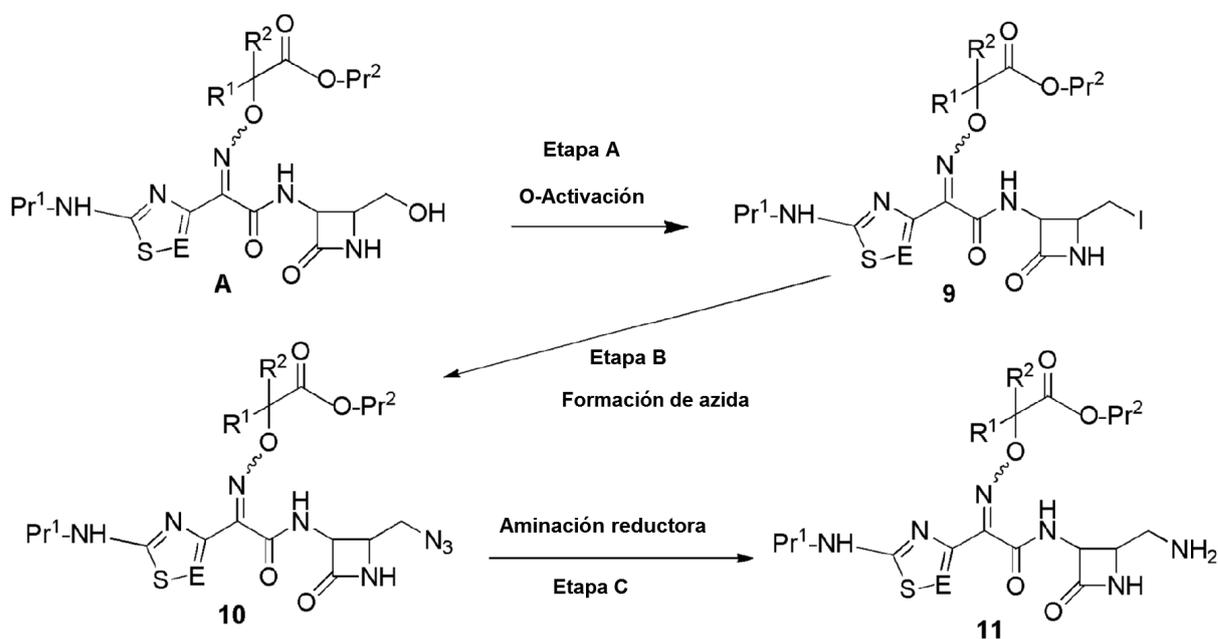
5 El Esquema de Reacción C, anterior, describe procedimientos para preparar los compuestos de Fórmula (I), en la que X se representa por  $-O-C(O)-$  y E,  $R^1$ ,  $R^2$ , L y A son como se define en la Fórmula (I) de la sección Sumario en el presente documento. El intermedio A se trata con la estructura 7, en el que  $X^*$  representa un resto carbonilo y un grupo adecuado que está o puede activarse para reaccionar con el alcohol encontrado en la estructura A y produce de esta manera el resto X deseado encontrado en el producto final. Cada uno de L y A se representa por el resto deseado en el producto final, o una versión protegida de éste. Por ejemplo, A típicamente representa 3,4-dihidroxipiridinonas o 3,4-dihidroxipiridilos. Estas funciones hidroxilo pueden protegerse con grupos bencilo durante la reacción. Los compuestos representados por la estructura 7 se conocen en la técnica.

15 La reacción de acoplamiento de la Etapa A puede realizarse como se conoce en la técnica. Las cantidades equivalentes de estructura 7 y el intermedio A se ponen en contacto en un disolvente aprótico polar, tal como diclorometano, dimetilformamida, etc. La reacción se realiza en presencia de un agente de acoplamiento, tal como dicitlohexilcarbodiimida y una base, tal como 4-dimetilaminopiridina, a temperatura ambiente. El producto deseado, estructura 8, se recupera, aísla y purifica usando técnicas conocidas en la técnica.

20 La sulfonylación en la Etapa B puede realizarse usando técnicas conocidas en la técnica. El compuesto de estructura 8 se pone en contacto con un exceso molar de un complejo de trióxido de azufre y N,N-dimetilformamida, complejo de trióxido de azufre y piridina, etc. en un disolvente aprótico tal como dimetilformamida. La reacción se dejar continuar a temperatura ambiente hasta que se completa. El producto resultante puede recuperarse y aislarse usando técnicas conocidas en la técnica.

25 Si el producto recuperado todavía contiene grupos protectores, estos pueden eliminarse usando técnicas conocidas en la técnica. Por ejemplo, la molécula protegida puede estar en contacto con ácido trifluoroacético en un disolvente aprótico, tal como diclorometano para retirar los grupos protectores. Como alternativa, la molécula protegida puede estar en contacto con tricloruro de boro en un disolvente aprótico, tal como para-xileno o diclorometano. Puede encontrarse un análisis más complejo de los procedimientos sintéticos para eliminar diversos grupos protectores en Greene y col, anteriormente.

## Esquema D



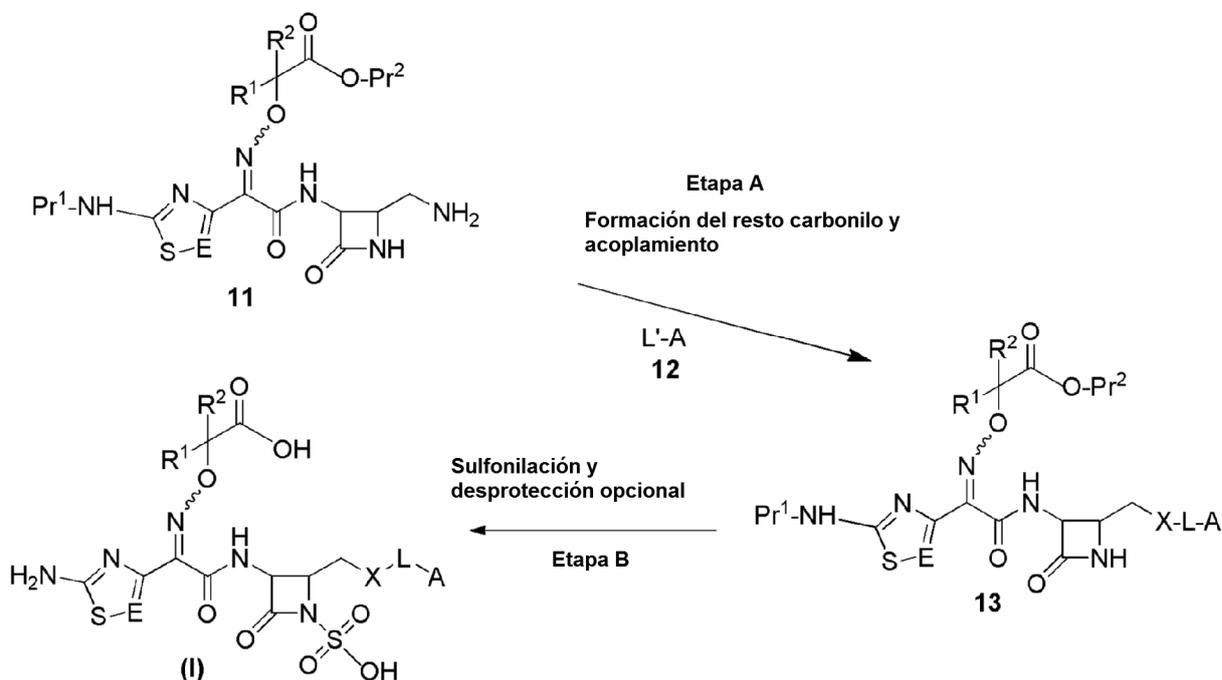
Para los compuestos en los que X contiene un átomo de nitrógeno (es decir NH-C(O)-, NH-SO<sub>2</sub>-, -NH-C(N-CN)-, NH-T o triazol), el Esquema D describe procedimientos sintéticos para preparar dichos compuestos de Fórmula (I). Para el intermedio A, en el que E, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son los mismos restos que se desea en el producto final, los restos amina y carboxi están protegidos típicamente usando procedimientos sintéticos conocidos en la técnica. En la etapa A, el resto hidroxilo adjunto al metileno en la posición 4 del anillo azetidiona se convierte en un resto de yodo reactivo. Típicamente, el intermedio A está en contacto con un exceso de trifetil fosfina e imidazol, en un disolvente aprótico, tal como diclorometano. Después, se añade un exceso de yodo y la reacción se deja continuar hasta su finalización a temperatura ambiente. El producto, la estructura 9, se recupera, aísla y purifica usando técnicas conocidas en la técnica, tales como por cromatografía.

Como alternativa, la función yodo puede introducirse en la molécula poniendo en contacto el intermedio A con un exceso de cloruro de p-toluenosulfonilo y piridina en un disolvente aprótico, seguido de yoduro sódico. La reacción se deja continuar hasta su finalización a temperatura ambiente y el producto deseado puede recuperarse, aislarse y opcionalmente purificarse usando técnicas conocidas en la técnica.

En la Etapa B, el resto de yodo se convierte en una azida. Esto puede realizarse poniendo en contacto el producto de la Etapa A, la estructura 9, con un exceso de una base, tal como trietil amina, en un disolvente aprótico, tal como 2-metiltetrahidrofurano, a temperatura ambiente. A la reacción se le añadirá lentamente una cantidad equivalente de tetrabutilamonio azida y la reacción se dejará continuar hasta su finalización. La reacción puede calentarse a la velocidad de la reacción. La estructura 10 puede aislarse y opcionalmente purificarse por técnicas conocidas en la técnica.

La reducción en la Etapa C puede realizarse como se conoce en la técnica. La azida (estructura 10) se coloca en un disolvente prótico, tal como etanol, en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como paladio al 10 % sobre carbono. La reducción se realiza en presencia de hidrógeno a presión y se deja continuar hasta su finalización a temperatura ambiente. La amina de estructura 11 se recupera, aísla y opcionalmente se purifica usando técnicas conocidas en la técnica.

## Esquema E



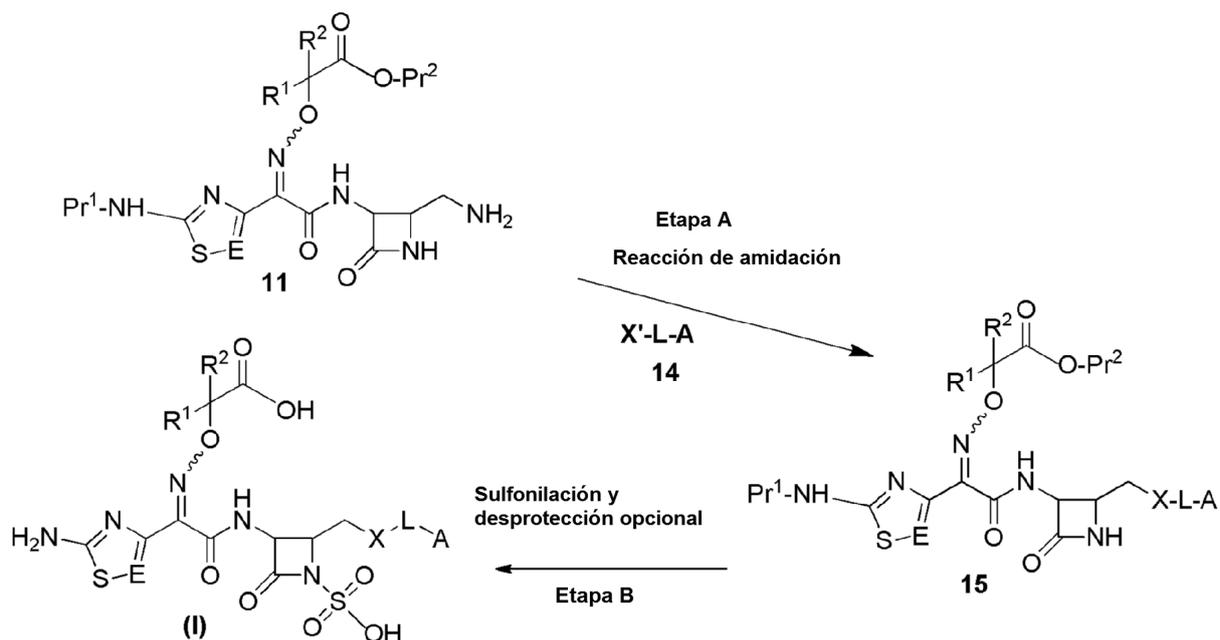
5 Para los compuestos de Fórmula (I) en la que X y L forman un carbamato (es decir  $\text{-NH-C(O)-O}$ ) o una urea (es decir  $\text{-NH-C(O)-NH}$ ), después la estructura 11 puede someterse a las reacciones que se han descrito en el Esquema E para producir el producto deseado de Fórmula (I) como se ha mostrado anteriormente.

10 En la Etapa A, uno de los co-reactivos es el compuesto de estructura 12,  $\text{L}'\text{-A}$ . En la estructura 12 A debe representarse por el mismo resto como se desea en el producto final, una realización protegida de éste.  $\text{L}'$  se representará por el mismo resto como se desea en el producto final, excepto que se sustituirá adicionalmente con un grupo saliente, que puede desplazarse por la amina primaria en la estructura 11 para producir la estructura 13. Los procedimientos para producir dichos compuestos se conocen en la técnica.

15 Inicialmente, una función carbonilo se une al resto L de estructura 12. Esto puede realizarse poniendo en contacto el compuesto de estructura 12, con un exceso de 1,1-carbonildiimidazol, en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano. La reacción se dejó seguir hasta su finalización a temperatura ambiente. Después, a la reacción se le añade una cantidad equivalente de la amina de estructura 11 y la reacción continua a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo suficiente para permitir la generación del compuesto de estructura 13. El compuesto de estructura 13 puede recuperarse, aislarse y purificarse usando técnicas conocidas en la técnica.

El compuesto deseado de Fórmula (I) puede obtenerse sometiendo la estructura 13 a una reacción de sulfonilación y desprotección opcional de una manera similar como se describe en la Etapa B del Esquema B anterior.

## Esquema F

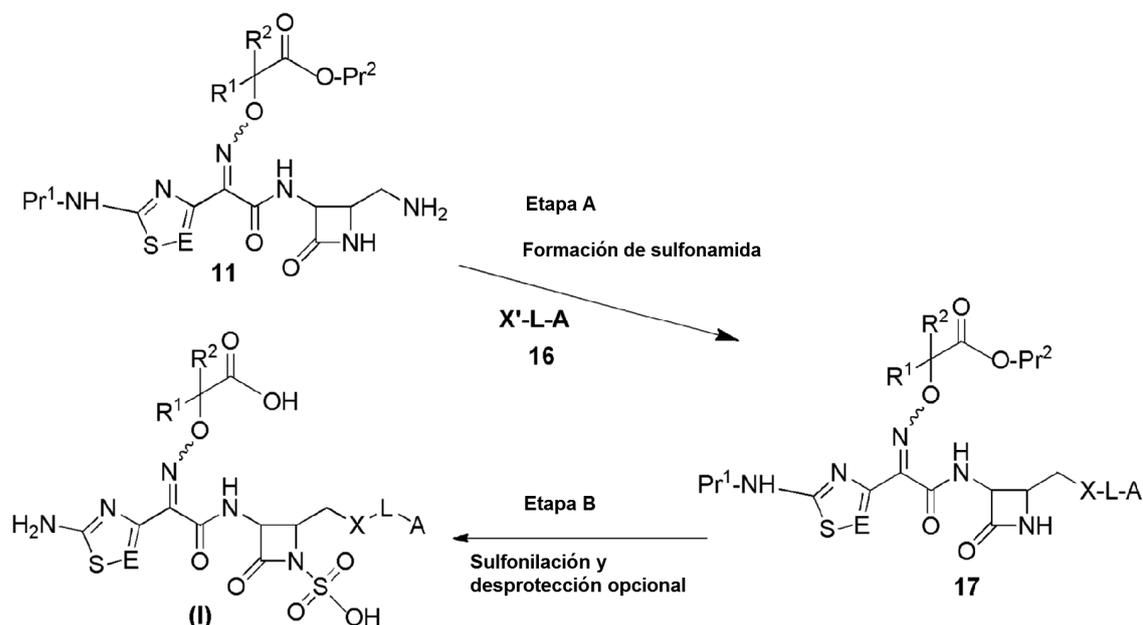


Para los compuestos en los que X es una amida, la reacción de acoplamiento puede realizarse como se ha descrito en el Esquema F anterior. Uno de los reactante será el compuesto de estructura 14,  $\text{X}'\text{-L-A}$ , en el que L y A son como se desea en el producto final, o una variante protegida.  $\text{X}'$  es una función carbonilo que lleva un grupo apropiado que está o puede activarse de forma que pueda formarse un enlace amida con la amina de estructura 11.

La reacción de acoplamiento puede realizarse usando técnicas de amidación conocidas en la técnica. Por ejemplo, una mezcla de cantidades equivalentes del compuesto de estructura 14 y la amina de estructura 11 en un disolvente aprótico, tal como N,N-dimetilformamida se tratan con un exceso de una base, tal como bicarbonato sódico, y un agente de acoplamiento, tal como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio a temperatura ambiente para proporcionar un compuesto de estructura 15. El compuesto de estructura 15 puede recuperarse, aislarse y purificarse usando técnicas conocidas en la técnica.

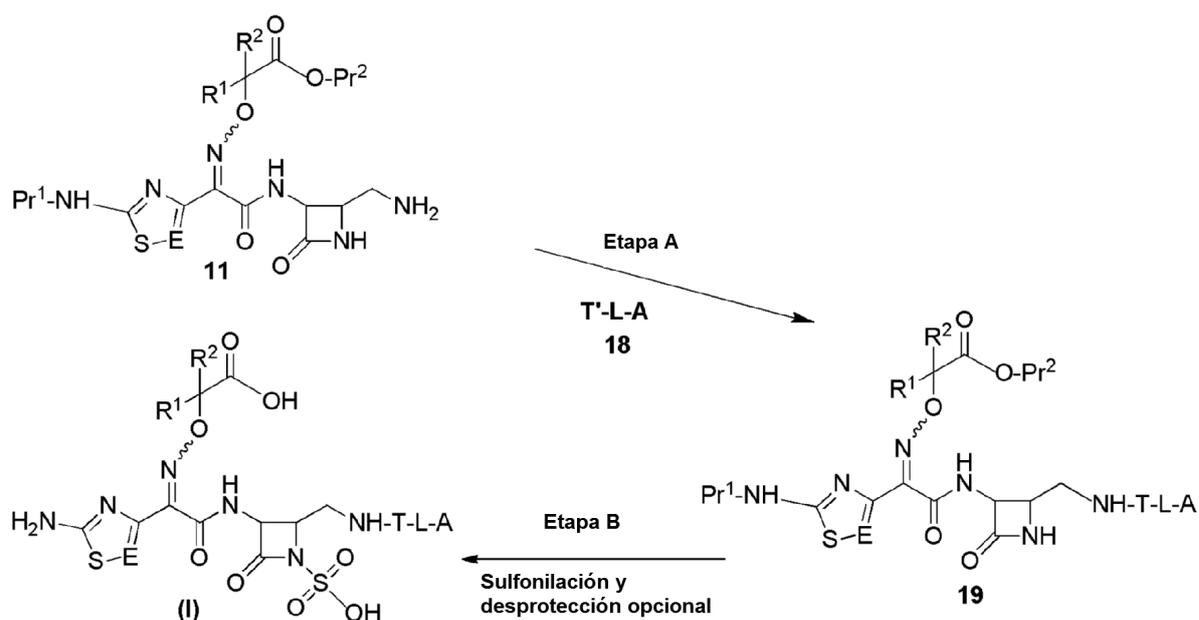
El compuesto deseado de Fórmula (I) se obtiene sometiendo la estructura 15 a una reacción de sulfonilación y desprotección opcional similar a la del procedimiento que se ha descrito anteriormente en la Etapa B del Esquema B.

## Esquema G



Para los compuestos de Fórmula (I), en la que X es una sulfonamida, la reacción de sulfonamidación puede realizarse como se ha descrito en el Esquema G, anteriormente. Uno de los reactante es el compuesto de estructura 5 16, X'-L-A, en el que L y A son los mismos restos que se desean en el producto final, o una variante protegida. X' es un grupo sulfonilo que tiene un grupo saliente apropiado, tal como cloruro, que permite la formación de un enlace sulfonamida con la función amina de estructura 11. El compuesto de estructura 16 se hace reaccionar con la estructura 11 en presencia de una cantidad equivalente de base, tal como trietilamina, en un disolvente aprótico, tal como diclorometano o acetonitrilo, de temperatura reducida (es decir, baño de hielo) a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo suficiente para permitir a la reacción continuar hasta su finalización para proporcionar la estructura 17, que se recupera, se aísla y se purifica usando técnicas conocidas en la técnica. El compuesto deseado de Fórmula (I) se obtiene después de la sulfonilación y la desprotección opcional del compuesto de estructura 17 de una manera similar a la que se ha descrito en la Etapa B del Esquema de Reacción B. 10

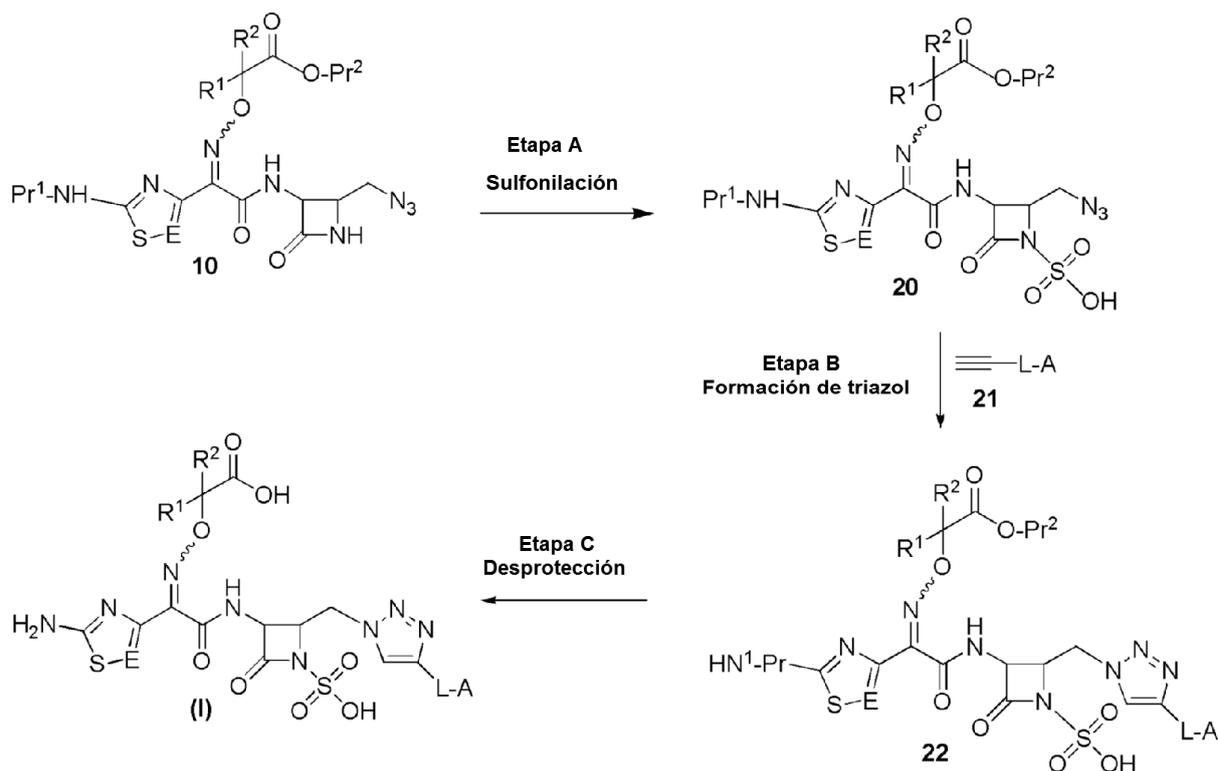
## Esquema H



15

Los compuestos de Fórmula (I), en la que X es NH-T y T es un heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros, se preparan usando los procedimientos sintéticos que se han descrito en el Esquema H anterior. Un compuesto de estructura 18 en el que T es la misma entidad que se desea en el producto final, excepto que el átomo de carbono de T que sirve como el punto de unión (al átomo de nitrógeno representado) está sustituido con un grupo saliente, tal como flúor, etc. En la técnica se conocen procedimientos para preparar los compuestos de estructura 18 y se ilustran adicionalmente en los Ejemplos que se indican a continuación. El compuesto deseado de Fórmula (I) puede obtenerse sometiendo un compuesto de estructura 18 a una reacción de sulfonilación y desprotección opcional de una manera similar a la que se ha descrito en la Etapa B del Esquema de Reacción B.

### Esquema I



El Esquema I describe procedimientos sintéticos para preparar los compuestos de Fórmula (I) en la que X es un grupo triazol heteroarilo. Un compuesto de estructura 10, preparado como se describe en el Esquema D, se sulfonila de una manera similar a la del procedimiento descrito en la Etapa B del Esquema C para proporcionar la estructura 20. El compuesto de estructura 20 y un alquino de estructura 21 se combinan en dimetilsulfóxido, agua y terc-butanol y se trató con una cantidad catalítica de cobre y opcionalmente una cantidad catalítica de un antioxidante, tal como l-ascorbato sódico a temperatura ambiente para proporcionar un compuesto de estructura 22. El compuesto de estructura 22 se aísla, se recupera y se purifica usando técnicas conocidas en la técnica. En la Etapa C, los grupos protectores se retiran de la estructura 22 usando procedimientos sintéticos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la molécula protegida puede entrar en contacto con ácido trifluoroacético en un disolvente aprótico tal como diclorometano para retirar los grupos protectores. Como alternativa, la molécula protegida puede entrar en contacto con tricloruro de boro en un disolvente aprótico, tal como para-xileno o diclorometano. Las condiciones adicionales para eliminar los grupos protectores pueden encontrarse en Greene y col. o McOmie anteriormente.

### Usos médicos y veterinarios

Los compuestos pueden usarse para el tratamiento o prevención de trastornos infecciosos, especialmente los provocados por bacterias Gram negativas susceptibles y resistentes a multifármacos (MDR). Los ejemplos de tales bacterias Gram negativas incluyen *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter spp.*, *Achromobacter spp.*, *Aeromonas spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Bordetella spp.*, *Borrelia spp.*, *Brucella spp.*, *Campylobacter spp.*, *Citrobacter diversus* (*koseri*), *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Francisella tularensis*, *Fusobacterium spp.*, *Haemophilus influenzae* ( $\beta$ -lactamasa positiva y negativa), *Helicobacter pylori*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae* (incluyendo las que codifican  $\beta$ -lactamasas de espectro amplio (ESBL), *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis* ( $\beta$ -lactamase positiva y negativa), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus vulgaris*, *Porphyromonas spp.*, *Prevotella spp.*, miembros de las *Enterobacteriaceae* que expresan ESBL, KPC, CTX-M, metalo- $\beta$ -lactamasas y beta-lactamasas de tipo AmpC que confieren resistencia

a cefalosporinas, cefamicinas, carbapenemas y combinaciones de inhibidor de beta-lactamasa/beta-lactama disponibles en la actualidad, *Mannheimia haemolyticus*, *Pasteurella* spp., *Proteus mirabilis*, *Providencia* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Serratia marcescens*, *Treponema* spp., *Burkholderia cepacia*, *Vibrio* spp., *Yersinia* spp., y *Stenotrophomonas maltophilia*.

- 5 En una realización más específica, las bacterias Gram negativas se seleccionan del grupo que consiste en *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* y miembros de las *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas* que expresan ESBL, KPC, CTX-M, metalo- $\beta$ -lactamasas y beta-lactamasas de tipo AmpC que confieren resistencia a cefalosporinas, cefamicinas, carbapenemas y combinaciones de inhibidor de beta-lactamasa/beta-lactama actualmente disponibles.

10 Los ejemplos de infecciones (y afecciones que surgen de infecciones) que pueden tratarse con los compuestos de Fórmula (I) incluyen neumonía nosocomial, infecciones del tracto urinario, infecciones sistémicas, (bacteremia y sepsis), infecciones cutáneas y del tejido blando, infecciones quirúrgicas, infecciones intraabdominales, infecciones pulmonares en pacientes con fibrosis quística, pacientes que padecen infecciones pulmonares, endocarditis, infecciones de piel diabético, osteomielitis e infecciones del sistema nervioso central.

15 Además, los compuestos pueden usarse para el tratamiento de infecciones de *Helicobacter pylori* en el tracto GI de seres humanos (y otros mamíferos). La eliminación de estas bacterias está asociada con resultados de mejora de salud incluyendo menores síntomas dispépticos, reducción de reaparición de úlcera péptica y nueva hemorragia, riesgo reducido de cáncer gástrico, etc. Puede encontrarse un análisis más detallado de la erradicación de *H. pylori* y su impacto en enfermedad gastrointestinal en: [www.informahealthcare.com](http://www.informahealthcare.com), Expert Opin. Drug Saf. (2008) 7(3).

20 Para mostrar esta actividad antiinfecciosa, los compuestos deben administrarse en una cantidad terapéuticamente eficaz. Se pretende que una "cantidad terapéuticamente eficaz" describa una cantidad suficiente del compuesto para el tratamiento de la infección a una relación de beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico tal. Se entenderá, sin embargo, que el médico a cargo, dentro del alcance del criterio médico razonable, decidirá la dosificación diaria total del compuesto. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores incluyendo el trastorno a tratar y la gravedad del trastorno, la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el momento de administración, vía de administración y tasa de secreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o en coincidencia con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. Como una directriz general, sin embargo, la dosis diaria total variará típicamente de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 5000 mg/kg/día en dosis sencillas o divididas. Típicamente, las dosificaciones para seres humanos variarán de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 10.000 mg por día, en una dosis sencilla o múltiples.

35 Puede usarse cualquier vía usada típicamente para el tratamiento de enfermedades infecciosas, incluyendo oral, parenteral, tópica, rectal, transmucosa e intestinal para administrar los compuestos. Las administraciones parenterales incluyen inyecciones para generar un efecto sistémico o inyecciones directamente en el área aquejada. Los ejemplos de administraciones parenterales son inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intradérmicas, intratecales e intraoculares, intranasales, intraventriculares o técnicas de infusión (incluyendo infusiones prolongadas o continuas). Las administraciones tópicas incluyen el tratamiento de áreas fácilmente accesibles por aplicación local, tal como, por ejemplo, ojos, oídos (incluyendo infecciones del oído externo y medio), vagina, herida abierta, piel (incluyendo la piel superficial y las estructuras dérmicas subyacentes) o el tracto intestinal inferior. La administración transmucosa incluye aplicaciones de aerosol nasal o de inhalación.

### Formulaciones

45 Los compuestos de la invención pueden formularse para administración de cualquier manera para su uso en medicina veterinaria o humana, por analogía con otros agentes bioactivos tales como antibióticos, tales procedimientos se conocen en la técnica y se resumen a continuación.

50 La composición puede formularse para administración por cualquier vía conocida en la técnica, tal como subdérmica, por inhalación, oral, tópica o parenteral. Las composiciones pueden estar en cualquier forma conocida en la técnica, incluyendo pero sin limitación comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pastillas, cremas o preparaciones líquidas, tales como soluciones o suspensiones parenterales, orales o estériles.

55 Las formulaciones tópicas de la presente invención pueden presentarse como, por ejemplo, pomadas, cremas o lociones, pomadas/gotas oftálmicas y gotas óticas, apósitos impregnados y aerosoles y pueden contener aditivos convencionales apropiados tales como conservantes, disolventes para ayudar a la penetración farmacológica y emolientes, etc. Tales formulaciones tópicas también pueden contener vehículos convencionales, tales como bases de crema o pomada y etanol o alcohol oleílico para lociones. Tales vehículos pueden estar presentes, por ejemplo, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 98 % de la formulación.

Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden estar en forma de presentación de dosis unitaria y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes de unión, por ejemplo, goma arábica, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato cálcico, sorbitol o glicina; lubricantes de formación de comprimidos, por ejemplo, estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo almidón de patata; o agentes humectantes aceptables tales como lauril sulfato sódico. Los comprimidos pueden revestirse de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal.

Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos o pueden presentarse como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión, por ejemplo sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, sorbitán monooleato o goma arábica; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendra, ésteres oleosos tales como glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo, metil o propil p-hidroxibenzoato o ácido sórbico y, si se desea, agentes saporíferos o colorantes convencionales.

Si se desea, y para una distribución más eficaz, los compuestos de la presente invención pueden incorporarse en sistemas de liberación lenta o de suministro dirigido tales como matrices poliméricas, liposomas y microesferas. Pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retiene bacterias o mediante incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles, que pueden disolverse en agua estéril u otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso.

Las formas de liberación prolongada inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la relación de fármaco y polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, la tasa de liberación del fármaco puede controlarse. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos) las formulaciones de liberación prolongada inyectables también se preparan inmovilizando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Para administración parenteral, se preparan formas farmacéuticas unitarias fluidas utilizando el compuesto y un vehículo estéril, siendo típico el agua. El compuesto, dependiendo del vehículo y concentración usados, puede suspenderse o disolverse en el vehículo u otro disolvente adecuado. En la preparación de soluciones, el compuesto puede disolverse en agua para inyección y esterilizarse por filtración antes de cargarse en un vial o ampolla adecuado y sellarse. Provechosamente, los agentes tales como un conservante anestésico local y agentes tamponantes pueden disolverse en el vehículo. Para mejorar la estabilidad, la composición puede congelarse después de cargar en el vial y el agua puede retirarse en vacío. El polvo liofilizado seco se sella después en el vial y puede proporcionarse un vial adjunto de agua para inyección para reconstituir el líquido antes de su uso. Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente de la misma manera excepto que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverse y la esterilización no se puede conseguir por filtración. El compuesto puede esterilizarse por exposición a óxido de etileno antes de la suspensión en el vehículo estéril. Provechosamente, se incluye un tensioactivo o agente humectante en la composición para facilitar una distribución uniforme del compuesto.

Las composiciones pueden contener, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 % en peso a aproximadamente 60 % en peso, del material activo, dependiendo del procedimiento de administración. Cuando las composiciones comprenden unidades farmacéuticas, cada unidad contendrá, por ejemplo, de aproximadamente 5 a 500 mg del principio activo. La dosificación como se emplea para tratamiento de adultos humanos variará, por ejemplo, de aproximadamente 100 a 10.000 mg por día dependiendo de la vía y frecuencia de administración.

Los ejemplos y preparaciones proporcionados posteriormente ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos de la presente invención y procedimientos para preparar tales compuestos. Debe entenderse que el alcance de la presente invención no se limita de ninguna manera por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones.

## **Ejemplos**

### **Procedimientos Experimentales**

Generalmente, los experimentos se realizaron en una atmósfera inerte (nitrógeno o argón), particularmente en casos en los que se emplearon reactivos o intermedios sensibles al oxígeno o la humedad. Generalmente, los disolventes y reactivos comerciales se usaron sin purificación adicional, incluyendo disolventes anhidros, cuando fue apropiado (generalmente productos Sure-Seal™ de Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin). Los datos de espectrometría de masas se indican a partir de cromatografía líquida-espectrometría de masas (CLEM) o ionización química a presión atmosférica (IQPA). Los desplazamientos químicos para los datos de resonancia magnética

nuclear (RMN) se expresan en partes por millón (ppm,  $\delta$ ) haciendo referencia a los picos residuales a partir de los disolventes deuterados empleados. Los puntos de fusión están sin corregir. Los Espectros de Masas de Baja Resolución (EMBR) se registraron en un Hewlett Packard 5989®, utilizando ionización química (amonio), o una plataforma de Ionización Química a Presión Atmosférica (IQPA) Fisons (o Micro Mass) que usa una mezcla 50/50 de acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1 % como el agente de ionización. Temperatura ambiental o ambiente se refiere a 20-25 °C.

Para las síntesis haciendo referencia a los procedimientos en otros Ejemplos, pueden variar las condiciones de reacción (longitud de la reacción y la temperatura). En general, las reacciones se siguieron de cromatografía de capa fina o espectrometría de masas, y se sometieron a tratamiento cuando fue apropiado. Las purificaciones pueden variar entre experimentos: en general, los disolventes y las proporciones de disolvente usadas para los eluyentes/gradientes se seleccionaron para proporcionar los  $R_f$  o tiempos de retención apropiados.

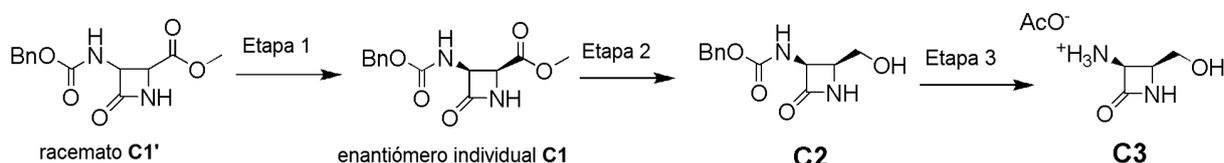
En el análisis anterior y los ejemplos que se indican a continuación, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se define una abreviatura, ésta tiene un significado generalmente aceptado conocido por los expertos en la técnica.

15	Ac.	= acuoso
	m a	= multiplete ancho
	BOC	= <i>terc</i> -butoxicarbonilo
	d a	= doblete ancho
	s a	= singlete ancho
20	dd a	= doblete de dobletes ancho
	CDI	= 1,1'-carbonildiimidazol
	d	= doblete
	dd	= doblete de dobletes
	dc	= doblete de cuádrupletes
25	dt	= doblete de tripletes
	DMF	= dimetilformamida
	DMA	= dimetilacetamida
	DMAP	= dimetilaminopiridina
	DMSO	= dimetilsulfóxido
30	equiv.	= equivalentes
	g	= gramos
	h	= horas
	HPLC	= cromatografía líquida de alta resolución
	KF	= Karl Fischer (prueba para contenido en humedad)
35	LG	= grupo saliente
	m	= multiplete
	M	= molar
	% en mol	= porcentaje en moles
	máx.	= máximo
40	mequiv.	= miliequivalente
	mg	= miligramo
	ml	= mililitro
	mm	= milímetro
	mmol	= milimol
45	c	= cuádruplete
	s	= singlete
	t o tr	= triplete
	TBS	= <i>terc</i> -butildimetilsililo
	TFA	= ácido trifluoroacético
50	THF	= tetrahidrofurano
	TLC	= cromatografía de capa fina
	p-TLC	= cromatografía preparativa de capa fina
	$\mu$ l	= microlitro
	N	= normalidad
55	MeOH	= metanol
	DCM	= diclorometano
	HCl	= ácido clorhídrico
	ACN	= acetonitrilo
	EM	= espectrometría de masas
60	ta	= temperatura ambiental o ambiente
	EtOAc	= acetato de etilo
	EtO	= etoxi
	Ac	= acetato

	NMP	= 1-metil-2-pirrolidinona
	μl	= microlitro
	J	= constante de acoplamiento
	RMN	= resonancia magnética nuclear
5	MHz	= megahertzio
	Hz	= hertzio
	m/z	= relación masa con respecto a carga
	min	= minutos
	ppt	= precipitado
10	CBZ	= benciloxycarbonilo
	DCC	= 1,3-diciclohexilcarbodiimida
	PyBop	= hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-trispirrolidinofosfonio
	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	= complejo de cloruro de bis(difenilfosfina)ferroceno paladio (II) Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> DCM
	Pd <i>tetraquis</i>	= <i>Tetraquis</i> (trifenilfosfina)paladio (0)
15	Pd (II) EnCat	= Pd (II) EnCat <sup>TM</sup> BINAP 30
	LDA	= diisopropilamida de litio
	mCPBA	= ácido meta-cloroperbenzoico
	TMS	= trimetil sililo
	TPP	= trifenil fosfina
20	TPPO	= óxido de trifenil fosfina
	DME	= éter dimetílico
	IPA	= isopropanol
	Et <sub>2</sub> O	= éter dietílico
	LiHMDS	= hexametildisilazida de litio/bis(trimetilsilil)amida de litio
25	9-BBN	= 9-Borabicyclo[3,3,1]nonano
	sat.	= saturado/a
	UV	= ultravioleta
	s m a	= singlete muy ancho

### Preparación de materiales de partida

#### 30 Preparación 1



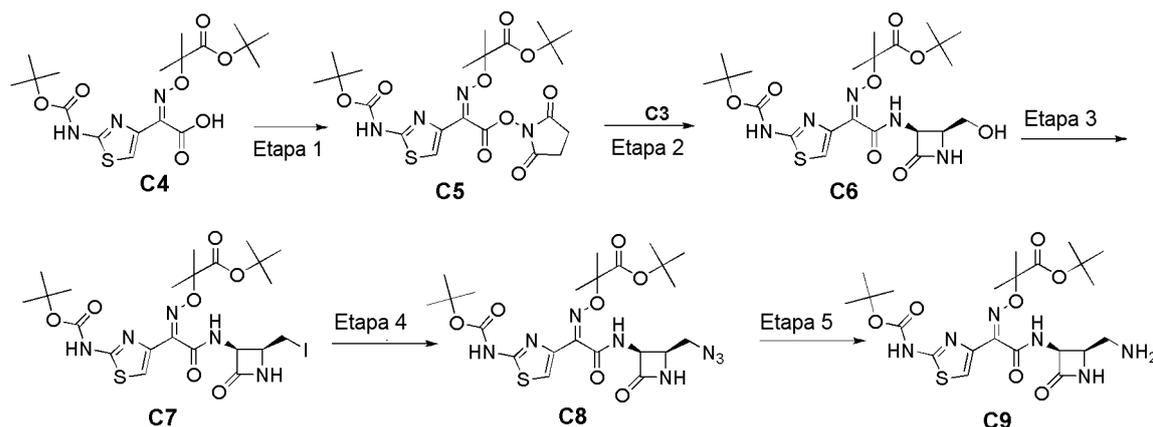
**Etapa 1: Preparación de C1.** Para la síntesis del racemato **C1'**, véase Kishimoto, S., y col., *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **1984**, 32, 2646-2659. La resolución quiral del racemato **C1'** se consiguió por cromatografía de fluidos supercríticos (Chiralcel OJ-H: CO<sub>2</sub>/propanol), proporcionando **C1** en forma de un sólido de color blanco. Para la caracterización bibliográfica de **C1**, véase Takahashi, Y., y col., *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **1986**, 34, 2732-2742. Rendimiento: 32,84 g, 0,12 mmol, 25 %, 99,7 % de ee. CLEM *m/z* 279,2 (M+1). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +81,93° (c 0,035, CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,60 (s a, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34-7,29 (m, 5H), 5,05-5,01 (m, 3H), 4,35 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H).

**Etapa 2: Preparación de C2.** Una solución de **C1** (72,5 g, 260 mmol) en metanol (725 ml) a 20 °C se trató con una suspensión de borohidruro sódico (18,7 g, 495 mmol) en alcohol isopropílico (145 ml) añadido en porciones durante 30 minutos, la temperatura se mantuvo entre 26-33 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. El metanol se retiró usando el evaporador rotatorio y la mezcla se trató con una solución de salmuera (200 ml) y agua (200 ml). La suspensión de color blanco se extrajo con acetato de etilo (700 ml) y se lavó con una solución de salmuera (3 x 200 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo/alcohol isopropílico (10:1, 2 x 220 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. La suspensión se filtró al vacío y el filtrado se concentró usando el evaporador rotatorio, dando el material en bruto (81,2 g) en forma de un sólido. El material en bruto se trató con acetato de etilo (400 ml) seguido de Darco KB (2 g) y Celite (5 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se trató con heptano (750 ml) durante 30 minutos. La suspensión de color blanco se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo/heptano (2:3, 150 ml), proporcionando **C2** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 59,3 g, 237 mmol, 91 %. CLEM *m/z* 251,6 (M+1). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +9,03° (c 0,064, CHCl<sub>3</sub>). p.f. 125-127 °C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35-7,28 (m, 5H), 5,67 (s a, 1H), 6,18 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,15 (dd, J = 9,8, 4,8 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,85-3,79 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,36 (s a, 1H). Para la síntesis alternativa de **C2** y la caracterización bibliográfica, véase R. Thomas, *Tetrahedron Letters* 1989, 30, 5239-5242.

**Etapa 3: Preparación de C3.** A una solución de **C2** (29,4 g, 117,6 mol) en etanol (589 ml) se le añadieron 9,0 g de

5 Darco (Norit KB). La suspensión resultante se agitó durante 1 hora, el Darco se retiró por filtración al vacío y después la torta de Darco se aclaró con etanol (294 ml). El filtrado etanólico se trató con ácido acético glacial (13,5 ml, 236 mmol) y la mezcla resultante se cargó con 5,9 g de hidróxido de paladio al 20 %. La mezcla se purgó con nitrógeno seguido de hidrógeno y se presurizó a 344,74 kPa (50 psi) de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró y la torta de filtro se aclaró con etanol (150 ml). El filtrado etanólico se concentró, proporcionando **C3** en forma de un aceite. Rendimiento: 26,82 g. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4,29 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 13,0, 4,8 Hz, 1H), 3,76-3,81 (m, 2H), 1,98 (s, 3H).

## Preparación 2



10 **Etapa 1: Preparación de C5.** Se añadió 1-hidroxipirrolidina-2,5-diona (8,84 g, 76,8 mmol) a una suspensión de **C4** (30 g, 70 mmol) en diclorometano (400 ml). Para la síntesis de **C4**, véase Yamawaki, K., y col., *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2007, 15, 6716-6732. La mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió *N,N'*-dodiclohexilcarbodiimida (97 %, 15,6 g, 73,3 mmol), la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró al vacío, proporcionando **C5** en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 36,17 g, 68,7 mmol, 98 %. CLEM *m/z* 527,2 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,31 (s a, 1H), 7,50 (s, 1H), 2,91 (s a, 4H), 1,61 (s, 6H), 1,54 (s, 9H), 1,43 (s, 9H).

15 **Etapa 2: Preparación de C6.** Un matraz cargado con **C3** (26,82 g) se trató con una solución de **C5** (41,5 g, 78,81 mmol) en acetonitrilo (200 ml) seguido de trietilamina (55,0 ml, 394,6 mmol) añadida durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante una noche durante 16 horas. La solución se concentró por un evaporador rotatorio, produciendo un vidrio de color amarillo. El vidrio se disolvió en metil *tert*-butil éter (500 ml) y se lavó con agua (1 x 250 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 250 ml), una solución saturada de salmuera (1 x 250 ml), una solución acuosa al 1 % de carbonato potásico (1 x 500 ml) y una solución saturada de salmuera (1 x 500 ml). La fase orgánica de metil *tert*-butil éter se concentró usando el evaporador rotatorio, dando el material en bruto (38,0 g) en forma de un sólido de color blanquecino. El material en bruto (38,0 g) se trató con acetona (95 ml) y heptano (285 ml). La mezcla se calentó a 45 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 30 minutos. La suspensión fina se enfrió a 20 °C y se agitó durante 16 horas. Los sólidos de color blanquecino se recogieron por filtración al vacío y la torta de filtro aislada se lavó con acetona al 25 %-heptano (100 ml), proporcionando un sólido de color blanco. El sólido se secó en un horno de vacío a 30 °C, proporcionando **C6**. Rendimiento: 23,13 g, 43,8 mmol, 56 %. CLEM *m/z* 528,1 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,80 (s a, 1H), 8,02 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,48 (s a, 1H), 5,44 (dd a, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 4,30-4,36 (m, 1H), 4,02-4,06 (m, 1H), 3,84-3,89 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,53 (s, 9H), 1,45 (s, 9H).

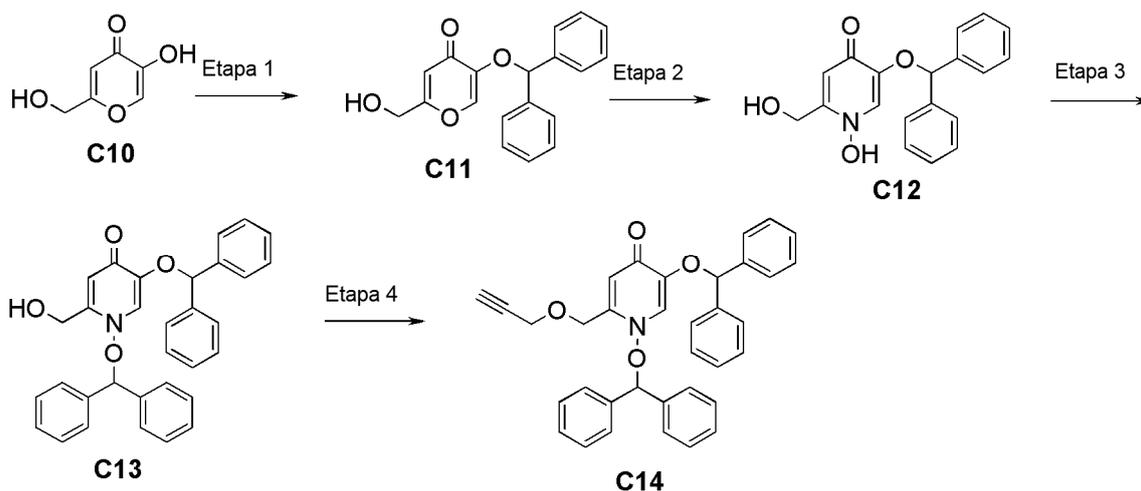
20 **Etapa 3: Preparación de C7.** A una solución de **C6** (10,0 g, 18,9 mmol) en diclorometano anhidro (100 ml) a 20 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió trifenilfosfina (10,0 g, 38 mmol) seguido de imidazol (2,58 g, 38 mmol). La mezcla de reacción se trató en porciones con yodo (9,62 g, 38 mmol) durante 10 minutos. La solución se dejó calentar a 20 °C y la agitación continuó durante 15 horas. La mezcla de reacción se lavó con tiosulfato sódico acuoso saturado (100 ml) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron al vacío y el filtrado se concentró usando el evaporador rotatorio, dando el material en bruto (24 g) en forma de una espuma naranja. La espuma de color naranja se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo del 30 al 80 %), proporcionando **C7** en forma de una espuma de color blanco. Rendimiento: 9,41 g, 14,8 mmol, 78 %. CLEM *m/z* 638,0 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,83 (s a, 1H), 9,24 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,71 (s a, 1H), 7,29 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 5,17 (ddd, J = 9,0, 4,9, 1,7 Hz, 1H), 4,11 (ddd, J = 10,6, 4,8, 3,7 Hz, 1H), 3,28 (dd, J = 10,4, 3,6 Hz, 1H), 3,17 (dd, J = 10,5, 10,4 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,42 (s, 3H), 1,40 (s, 12H).

25 **Etapa 4: Preparación de C8.** Una solución de **C7** (6,3 g, 9,88 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (60 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 20 °C se trató con trietilamina (2,75 ml, 19,76 mmol) seguido de la adición gota a gota de

una solución al 15 % de tetrabutilamonio azida en tetrahidrofurano (22,49 g, 11,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas, después se calentó a 35 °C y se agitó durante 15 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se filtró al vacío, el sólido de color blanco se lavó con metil *tert*-butil éter (2 x 100 ml), el filtrado se recogió y el disolvente se retiró usando el evaporador rotatorio, dando una espuma. La espuma se disolvió en metil *tert*-butil éter (200 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml) y una solución de salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se filtró al vacío. El filtrado se recogió y se concentró usando el evaporador rotatorio, proporcionando una espuma. La espuma se disolvió en acetonitrilo, se concentró (3 x 15 ml) y el residuo se mantuvo a alto vacío, dando **C8** en forma de una espuma de color amarillo. Rendimiento: 5,24 g, 9,48 mmol, 96 %. CLEM *m/z* 553,1 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,82 (s a, 1H), 9,19 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,67 (s a, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,24 (ddd, J = 8,7, 5,1, 1,4 Hz, 1H), 3,89-3,95 (m, 1H), 3,64 (dd, J = 12,9, 3,9 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 12,9, 8,9 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,44 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

**Etapas 5: Preparación de C9.** Un recipiente de agitación Parr se cargó con **C8** (14,37 g, 26,0 mmol) y etanol (140 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno, se trató con paladio al 10 % sobre carbono (5,7 g) y se presurizó a 206,84 kPa (30 psi) de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución se filtró a través de un microfiltro y el disolvente se retiró usando el evaporador rotatorio, proporcionando **C9** en forma de un sólido de color pardo. Rendimiento: 13,22 g, 25,1 mmol, 97 %. CLEM *m/z* 527,1 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,1-9,3 (s muy a, 1H), 8,25 (s a, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,17 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,65 (ddd, J = 6, 6, 5 Hz, 1H), 2,78 (dd, J = 13,4, 5,8 Hz, 1H), 2,62 (dd, J = 13,4, 6,3 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,43 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

### 20 Preparación 3



**Etapas 1: Preparación de C11.** Una solución de **C10** (7,00 g, 49,3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (141 ml) se trató con carbonato potásico (14,33 g, 103,7 mmol) y 1,1'-(bromometileno)dibenceno (14,60 g, 59,1 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante una noche, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para retirar los disolventes. El residuo resultante se recogió en acetato de etilo/agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo de nuevo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron tres veces con agua, una vez con una solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío, dando un aceite pegajoso. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol del 0 al 10 %), proporcionando **C11** en forma de un aceite pegajoso de color pardo. Rendimiento: 5,48 g, 17,7 mmol, 36 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46 (s, 1H), 7,25-7,45 (m, 10H), 6,48-6,49 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,40 (s a, 2H), 2,65 (s a, 1H).

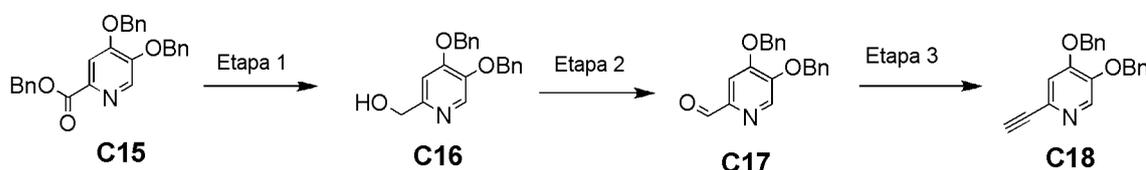
**Etapas 2: Preparación de C12.** Una suspensión de **C11** (4,97 g, 16,1 mmol) en una mezcla de etanol (20 ml) y agua (20 ml) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (11,40 g, 164,1 mmol) y acetato sódico trihidrato (22,40 g, 164,6 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante una noche, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para retirar los sólidos de color blanco. El sólido se lavó secuencialmente con agua, etanol y acetato de etilo y se secó al vacío, proporcionando **C12** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 1,91 g, 5,91 mmol, 37 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,59-10,77 (s a, 1H), 7,87-8,01 (s a, 1H), 7,50 (d a, J = 7,4 Hz, 4H), 7,36 (dd a, J = 7,6, 7,4 Hz, 4H), 7,25-7,30 (m, 2H), 6,86-7,00 (s a, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,40-5,54 (s a, 1H), 4,38 (s a, 2H).

**Etapas 3: Preparación de C13.** Una suspensión de **C12** (1,91 g, 5,91 mmol) en dimetilsulfóxido (30 ml) se calentó a 100 °C para disolver el compuesto. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con carbonato potásico (1,22 g, 8,85 mmol), yoduro sódico (1,33 g, 8,90 mmol) y clorodifenilmetano (1,60 ml, 9,00 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se trató con agua enfriada con hielo. El sólido de color amarillo se filtró, se disolvió en exceso de acetato de etilo y se lavó dos veces con agua y una vez con una

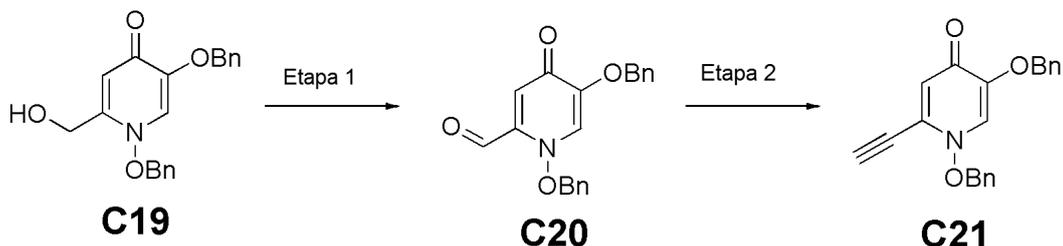
solución de salmuera. La fase orgánica se concentró a sequedad y el sólido resultante se suspendió en una cantidad mínima de acetato de etilo, se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo, proporcionando **C13** en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 2,66 g, 5,43 mmol, 92 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,33-7,43 (m, 15H), 7,26-7,31 (m, 2H), 7,19-7,24 (m, 4H), 6,43-6,44 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,27 (s, 2H).

- 5 **Etapa 4: Preparación de C14.** Una solución de **C13** (1,00 g, 2,04 mmol) en dimetilsulfóxido (7,00 ml) se trató con carbonato de cesio (1,41 g, 4,33 mmol) y una solución de bromuro de propargilo al 80 % en tolueno (342,5 µl, 3,10 mmol). La suspensión resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió más cantidad de bromuro de propargilo al 80 % en tolueno (225 µl, 2,02 mmol) y carbonato de cesio (0,70 g, 2,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. A la mezcla se le añadió más cantidad de carbonato de cesio (0,356 g, 1,09 mmol) y la agitación continuó durante cuatro días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo de nuevo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua y una vez con una solución de salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. La mezcla se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo del 15 al 100 %), proporcionando **C14** en forma de un sólido. Rendimiento: 0,353 g, 0,67 mmol, 33 %. CLEM *m/z* 528,7 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,20-7,46 (m, 20H), 6,77 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,01 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 2,36 (t, J = 2,3 Hz, 1H).

#### Preparación 4

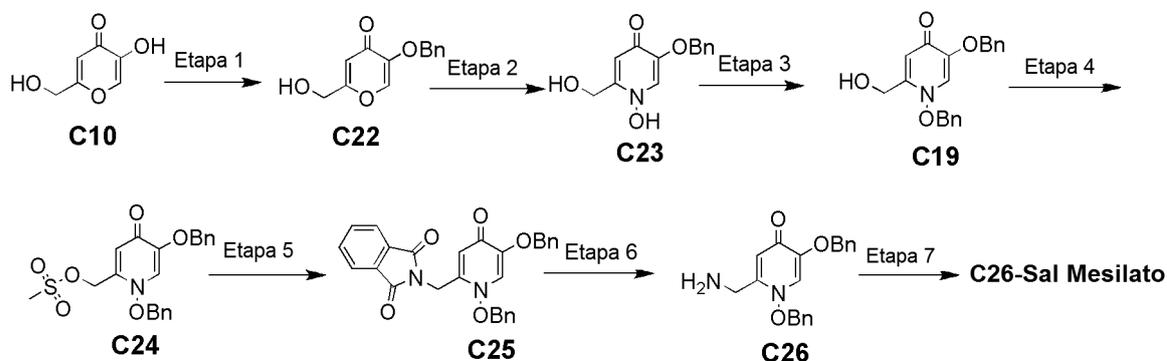


- 20 **Etapa 1: Preparación de C16.** Una suspensión de **C15** (10,0 g, 23,5 mmol) en etanol (100 ml) a 0 °C se trató con borohidruro sódico (8,89 g, 235 mmol) añadido en porciones durante un periodo de 20 minutos. Para la síntesis de **C15**, véase WO 2010070523. La reacción se calentó a temperatura ambiente según el baño de hielo se espiró y la agitación continuó durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de hidróxido sódico acuoso 1 N (100 ml) y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (98:2 de diclorometano/metanol), proporcionando **C16** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 7,0 g, 21,7 mmol, 92 %. CLEM *m/z* 322,4 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,11 (s, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 7,29-7,44 (m, 8H), 7,19 (s, 1H), 5,30 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,43 (d, J = 5,8 Hz, 2H).
- 30 **Etapa 2: Preparación de C17.** Una solución de **C16** (1,0 g, 3,11 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se trató con dimetilsulfóxido (2,43 g, 31,1 mmol), trietilamina (1,57 g, 15,6 mmol) y un complejo de trióxido de azufre y piridina (1,98 g, 12,4 mmol). Después de 2 horas la reacción se interrumpió mediante la adición de agua y después se concentró al vacío. La suspensión resultante se repartió entre éter dietílico y agua. La fase orgánica se lavó con una solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (70:30 de hexanos/acetato de etilo), proporcionando **C17** en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 0,95 g, 2,95 mmol, 96 %. CLEM *m/z* 320,4 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,81 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,44-7,49 (m, 4H), 7,38-7,43 (m, 4H), 7,32-7,37 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 5,35 (s, 2H).
- 40 **Etapa 3: Preparación de C18.** Una solución de **C17** (800 mg, 2,50 mmol) en metanol (25 ml) se trató con carbonato potásico (692 mg, 5,01 mmol) y dimetil éster del ácido (1-diazo-2-oxopropil)fosfónico (530 mg, 2,76 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (70:30 de hexanos/acetato de etilo), proporcionando **C18** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,6 g, 1,87 mmol, 76 %. CLEM *m/z* 316,4 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,21 (s, 1H), 7,32-7,46 (m, 10H), 7,30 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,15 (s, 1H).

**Preparación 5**

**Etapa 1: Preparación de C20.** Se añadieron secuencialmente dimetilsulfóxido (10 ml), trietilamina (6,70 ml, 48,1 mmol) y un complejo de trióxido de azufre y piridina (5,90 g, 37,1 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de **C19** (2,50 g, 7,41 mmol) en diclorometano anhidro (27 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas y después se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó cuatro veces con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/2-propanol), produciendo **C20** en forma de un sólido de color amarillo brillante. Rendimiento: 1,54 g, 4,59 mmol, 62 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,65 (s, 1H), 7,31-7,49 (m, 8H), 7,17 (d a, J = 8 Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,05 (s, 2H).

**Etapa 2: Preparación de C21.** Se añadieron carbonato potásico (0,124 g, 0,897 mmol) y dimetil éster del ácido (1-diazo-2-oxopropil)fosfónico (0,100 g, 0,521 mmol) a una solución de **C20** (0,150 g, 0,447 mmol) en metanol anhidro (4,0 ml). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró a través de Celite y la torta de filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/2-propanol), dando **C21** en forma de un sólido vítreo. Rendimiento: 0,041 g, 0,124 mmol, 28 %. CLEM *m/z* 332,1 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,28-7,47 (m, 10H), 6,86 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,58 (s, 1H).

**Preparación 6**

**Etapa 1: Preparación de C22.** Una suspensión de **C10** (48,92 g, 344,2 mmol) en metanol (313 ml) se trató con hidróxido sódico acuoso 1 M (32 ml, 379 mmol). A la mezcla se le añadió gota a gota bromuro de bencilo (64,8 g, 379 mmol) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche, después se enfrió a temperatura ambiente y se trató con ácido clorhídrico acuoso 1 N (600 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se filtró, los sólidos se lavaron con agua (3 x 200 ml), después se agitaron en una mezcla de heptanos (180 ml) y acetato de etilo (120 ml). El sólido se recogió por filtración, proporcionando **C22**. Rendimiento: 62,5 g, 269,0 mmol, 78 %. CLEM *m/z* 233,3 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53 (s, 1H), 7,31-7,42 (m, 5H), 6,52 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,46 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,83-2,91 (m, 1H).

**Etapa 2: Preparación de C23.** Una suspensión de **C22** (350 g, 1510 mmol) en etanol (500 ml) y agua (3500 ml) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (800 g, 11000 mmol) seguido de acetato sódico trihidrato (930 g, 11300 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el etanol se retiró al vacío. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (200 ml) y se secó a alto vacío, proporcionando **C23**. Rendimiento: 191,3 g, 773,7 mmol 51,3 %. CLEM *m/z* 248,1 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,89 (s, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 7,30-7,41 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,67 (s, 2H).

**Etapa 3: Preparación de C19.** Una solución de **C23** (53,0 g, 214,4 mmol) en dimetilsulfóxido (268 ml) se trató con carbonato potásico (40,2 g, 257,0 mmol) y bromuro de bencilo (40,3 g, 236 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (1,5 l) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de

magnesio, se filtraron y se concentraron a sequedad, proporcionando un sólido. El sólido se trató con acetato de etilo (200 ml), la suspensión se calentó a reflujo y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración para proporcionar **C19**. Rendimiento: 55,4 g, 164,2 mmol, 76,6 %. CLEM  $m/z$  338,4 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,00 (s, 1H), 7,32-7,53 (m, 10H), 6,13 (s, 1H), 5,58 (t a, J = 5 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,40 (d, J = 5,2 Hz, 2H).

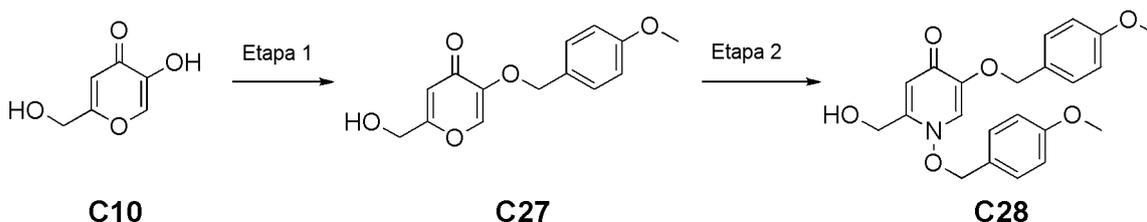
**Etapa 4: Preparación de C24.** Una suspensión de **C19** (43 g, 130 mmol) en diclorometano (212 ml) se trató con trietilamina (21,2 ml, 153 mmol) y se enfrió a 0 °C. A la mezcla de reacción se le añadió cloruro de metanosulfonilo (10,5 ml, 134 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La reacción se trató con cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml) y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, proporcionando **C24** en forma de un sólido. Rendimiento: 53 g, 130 mmol, cuantitativo. CLEM  $m/z$  416,4 (M+1).

**Etapa 5: Preparación de C25.** Una suspensión de **C24** (53,0 g, 130 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (255 ml) se trató con ftalimida potásica (25,3 g, 134 mmol) y yoduro potásico (0,83 g, 4,96 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se trató con agua (1000 ml) y acetato de etilo (1000 ml). La fase acuosa se retiró, la fase orgánica se lavó con agua (4 x 500 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, proporcionando **C25** en forma de un aceite. Rendimiento: 53,0 g, 113,6 mmol, 89 %. CLEM  $m/z$  467,0 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,07 (s, 1H), 7,86-7,93 (m, 4H), 7,53-7,57 (m, 2H), 7,32-7,48 (m, 8H), 5,88 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,72 (s, 2H).

**Etapa 6: Preparación de C26.** Una solución de **C25** (5,0 g, 10,72 mmol) en etanol (53 ml) se trató con hidrazina hidrato (64-65 %, 5,3 ml, 107,2 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 1 hora y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con etanol (100 ml) y se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la torta de filtro se lavó con etanol (100 ml). El filtrado se concentró y se añadió etanol (50 ml). Los sólidos resultantes se retiraron por filtración y el filtrado se concentró, proporcionando **C26** en forma de un sólido. Rendimiento: 3,00 g, 8,92 mmol, 83 %. CLEM  $m/z$  337,1 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,97 (s, 1H), 7,31-7,52 (m, 10H), 6,22 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,0-2,8 (s muy a, 2H).

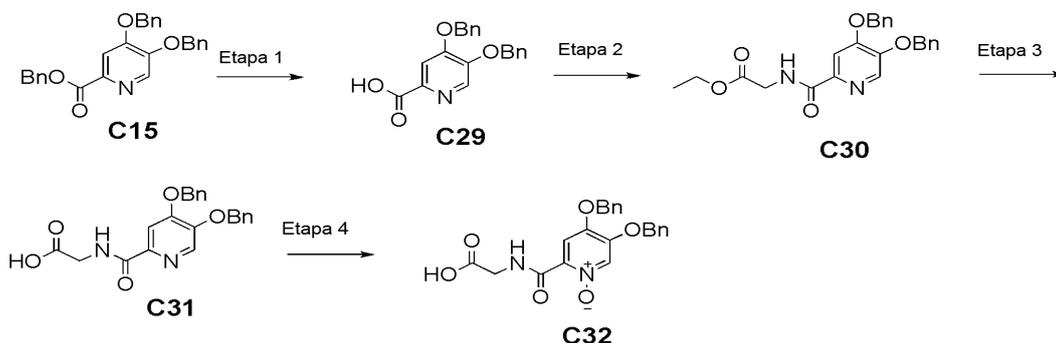
**Etapa 7: Preparación de C26-Sal mesilato.** Una suspensión de **C26** (0,5 g, 1,49 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (30 ml) y agua (0,3 ml) se trató con ácido metanosulfónico (0,107 ml, 1,64 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas más a temperatura ambiente. La suspensión se filtró al vacío y el sólido de color blanco se lavó con acetato de etilo (2 x 3 ml). El sólido se secó a alto vacío durante 4 horas, dando C26-sal mesilato en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,52 g, 1,2 mmol, 81 %. CLEM  $m/z$  337,1 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,13-8,38 (s a, 3H), 8,17 (s, 1H), 7,32-7,56 (m, 10H), 6,21 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 2,28 (s, 3H).

### Preparación 7



**Etapa 1: Preparación de C27.** Una solución de **C10** (10,0 g, 70,73 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidona (100 ml) se trató con carbonato potásico (20,4 g, 148 mmol). Se añadió cloruro de *p*-metoxibencilo (11,6 g, 73,9 mmol) y la suspensión se calentó a 75 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo agua (aprox. 400 ml) y la suspensión resultante se agitó durante 3 horas. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con agua seguido de acetato de etilo, proporcionando **C27**. Rendimiento: 10,8 g, 41,1 mmol, 58 %. CLEM  $m/z$  263,1 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,14 (s, 1H), 7,34 (d a, J = 8,7 Hz, 2H), 6,95 (d a, J = 8,8 Hz, 2H), 6,30-6,31 (m, 1H), 5,67 (t a, J = 5,6 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,29 (d a, J = 5,1 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H).

**Etapa 2: Preparación de C28.** Una suspensión de **C27** (10,0 g, 38,1 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidona (50 ml) se trató con carbonato potásico (15,8 g, 114 mmol). Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (7,95 g, 114 mmol) y la suspensión resultante se calentó a 75 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió cloruro de *p*-metoxibencilo (8,96 g, 57,2 mmol) y después la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se vertió en hielo agua y se extrajo con diclorometano (2 x). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol), produciendo **C28** en forma de un sólido. Rendimiento: 4,0 g, 10,0 mmol, 26,4 %. CLEM  $m/z$  398,1 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,94 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,94-7,00 (m, 4H), 6,11 (s, 1H), 5,53-5,59 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,36 (d a, J = 4 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).

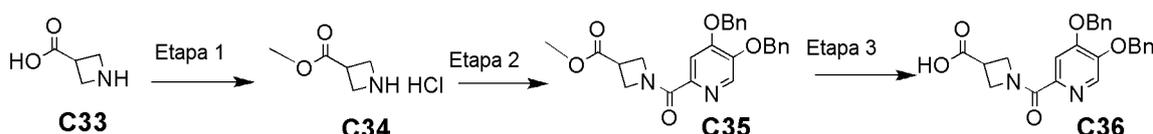
**Preparación 8**

**Etapa 1: Preparación de C29.** Se añadió una solución de hidróxido potásico acuoso 1 N (29,4 ml, 29,4 mmol) a una suspensión de **C15** (10,0 g, 23,5 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). Para la síntesis de **C15**, véase el documento WO 2010070523. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se acidificó a pH 2,5 con ácido clorhídrico acuoso 1 N. El sólido resultante se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua (3 x 25 ml) y se secó, produciendo **C29** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 7,79 g, 23,5 mmol, 99 %. CLEM  $m/z$  336,4 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,35 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,31-7,48 (m, 10H), 5,33 (s, 4H).

**Etapa 2: Preparación de C30.** Una suspensión de clorhidrato de glicinato de etilo (2,4 g, 17,3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (70 ml) se trató con trietilamina (1,75 g, 17,3 mmol), **C29** (5,8 g, 17,3 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (2,79 g, 17,3 mmol) y dicitohexilcarbodiimida (4,32 g, 20,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 65 horas, se filtró, y la torta de filtro se aclaró con *N,N*-dimetilformamida (4 ml). El disolvente se retiró por destilación al vacío. El producto en bruto resultante se recrystalizó en metanol. Los cristales resultantes se recogieron por filtración y se secaron, produciendo **C30** en forma de una goma transparente. Rendimiento: 4,92 g, 11,7 mmol, 67 %. CLEM  $m/z$  421,6 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,89 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,44-7,48 (m, 4H), 7,31-7,43 (m, 6H), 5,33 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,10 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,99 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

**Etapa 3: Preparación de C31.** Una suspensión de **C30** (4,9 g, 12 mmol) en etanol (60 ml) se trató con agua (28 ml) e hidróxido sódico (0,7 g, 18,6 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 1 hora. El etanol se retiró al vacío y el aislado resultante se trató con agua (250 ml). La solución se filtró y el filtrado se acidificó en un baño de hielo a pH 3 con ácido clorhídrico acuoso 1 N. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se secaron, produciendo **C31** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 4,5 g, 11,5 mmol, 98 %. CLEM  $m/z$  393,5 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,78 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,31-7,48 (m, 10H), 5,33 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,93 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

**Etapa 4: Preparación de C32.** Una solución de **C31** (3,46 g, 8,82 mmol) en acetonitrilo (29 ml) se trató con peróxido ácido de urea (3,25 g, 33,5 mmol). La suspensión resultante se enfrió en un baño de hielo y se trató gota a gota con anhídrido trifluoroacético (4,77 ml, 33,5 mmol). Después de la adición, la reacción se interrumpió con sulfato sódico saturado (30 ml). La mezcla de reacción se diluyó con agua (40 ml), el sólido resultante se aisló por filtración y se secó, produciendo una mezcla de **C31**:**C32** (1:4) en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 2,64 g. CLEM  $m/z$  409,5 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ), picos atribuidos al producto:  $\delta$  11,26 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,32-7,48 (m, 10H), 5,29 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 3,57 (d, J = 4,5 Hz, 2H).

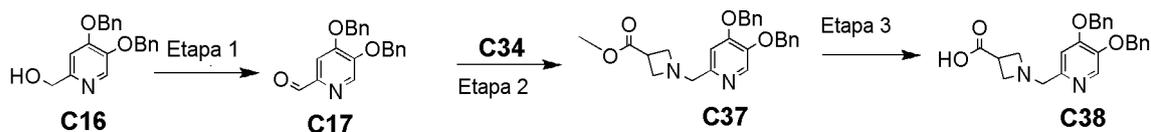
**Preparación 9**

**Etapa 1: Preparación de C34.** Una suspensión de **C33** (1,0 g, 9,89 mmol) en metanol (50 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota lentamente cloruro de tionilo (1,49 ml, 20,3 mmol) durante un minuto. La reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos. El baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró a sequedad. El residuo se diluyó con tolueno y después se concentró de nuevo a sequedad. El residuo se secó al vacío, proporcionando la sal clorhidrato de **C34** en forma de un sólido pegajoso de color amarillo. Rendimiento: 1,52 g, 10,0 mmol, cuantitativo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,56 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 3,98-4,13 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,66-3,76 (m, 1H).

**Etapa 2: Preparación de C35.** Se añadió *N,N*-dimetilformamida (6,0 ml) a una mezcla de **C34** (100 mg, 0,660 mmol), **C29** (221 mg, 0,660 mmol), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (298 mg, 0,759 mmol) y bicarbonato sódico (195 mg, 2,31 mmol). La mezcla resultante se sonicó durante 2 a 3 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron una vez con una solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, proporcionando el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol del 1 al 10 %). El material concentrado se disolvió en acetato de etilo y se lavó tres veces con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, proporcionando una goma incolora. El residuo se disolvió en diclorometano y heptano y se concentró a sequedad, proporcionando **C35** en forma de un semi-sólido pegajoso. Rendimiento: 221 mg, 0,511 mmol, 77 %. CLEM *m/z* 433,1 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,28 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,43-7,47 (m, 4H), 7,31-7,42 (m, 6H), 5,29 (s a, 4H), 4,74 (dd, J = 9,8, 9,3 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 10,0, 6,0 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 9,8, 9,5 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 10,0, 6,0 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,54 (dddd, J = 9,1, 9,0, 5,8, 5,8 Hz, 1H).

**Etapa 3: Preparación de C36.** Una solución de **C35** (221 mg, 0,511 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (4 ml) y metanol (4 ml) se trató con hidróxido de litio (107 mg, 2,56 mmol) seguido de agua (2 ml). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para retirar tetrahidrofurano y metanol, se diluyó con agua y el pH se ajustó a entre 4 y 5 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 1 N. La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol del 1 al 15 %), proporcionando **C36** en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 120 mg, 0,287 mmol, 56 %. CLEM *m/z* 419,1 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,68 (s a, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,31-7,47 (m, 10H), 5,29 (s a, 4H), 4,71 (dd, J = 9,6, 9,6 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 10,2, 5,8 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 9,6, 9,6 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 10,0, 5,7 Hz, 1H), 3,39-3,47 (m, 1H).

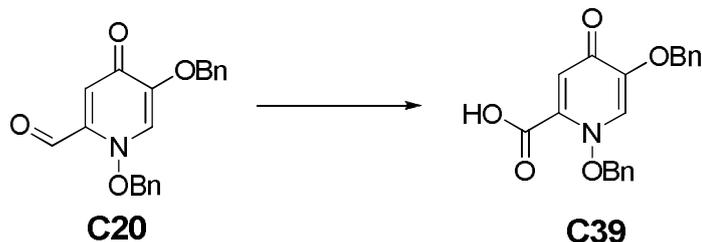
### Preparación 10



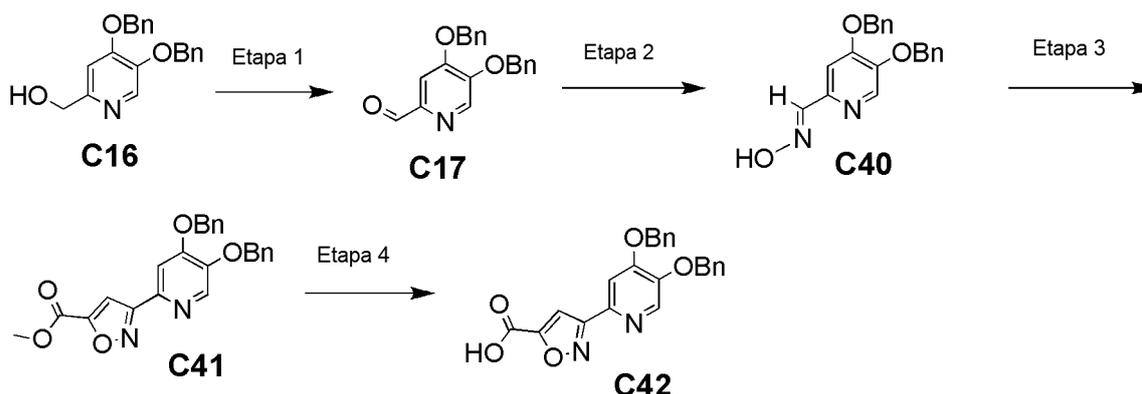
**Etapa 1: Preparación de C17.** Una solución de **C16** (1,0 g, 3,11 mmol) en diclorometano (15,6 ml) se trató con dióxido de manganeso activado (3,18 g, 31,1 mmol). La mezcla de reacción de color negro se agitó durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadieron varias cucharadas pequeñas de sulfato de magnesio, que después se filtró a través de una capa de Celite lavándola con más cantidad de diclorometano. El filtrado se concentró, proporcionando **C17** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 820 mg, 2,57 mmol, 82 %. CLEM *m/z* 320,1 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,90 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,32-7,48 (m, 10H), 5,33 (s, 2H), 5,28 (s, 2H).

**Etapa 2: Preparación de C37.** Una solución de **C34** (100 mg, 0,660 mmol) en metanol (3 ml) se trató con trietilamina (0,092 ml, 0,660 mmol). La solución resultante se añadió a una solución separada de **C17** (211 mg, 0,660 mmol) en tetrahidrofurano (3,5 ml) seguido de ácido acético (0,038 ml, 0,660 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se añadió cianoborohidruro sódico (83 mg, 1,32 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con agua y el pH se ajustó a 6-7 con ácido clorhídrico acuoso 1 N. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol del 1 al 10 %), proporcionando **C37** en forma de una goma incolora. Rendimiento: 204 mg, 0,488 mmol, 74 %. CLEM *m/z* 419,2 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,19 (s, 1H), 7,30-7,49 (m, 10H), 7,16 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,09 (s a, 2H), 3,90-3,98 (m, 2H), 3,79-3,88 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,51-3,61 (m, 1H).

**Etapa 3: Preparación de C38.** Una solución de **C37** (204 mg, 0,44 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) y metanol (4 ml) se trató con hidróxido de litio (92 mg, 2,20 mmol) seguido de agua (2 ml). La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y después se concentró para retirar el tetrahidrofurano y el metanol. El residuo se diluyó con agua, el pH se ajustó a 7 con ácido clorhídrico acuoso 1 N y después se concentró a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol del 5 al 75 %), proporcionando **C38** en forma de un residuo vítreo incoloro. Rendimiento: 123 mg, 0,304 mmol, 69 %. CLEM *m/z* 405,1 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), picos característicos: δ 8,10 (s, 1H), 7,29-7,48 (m, 10H), 7,03 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,51 (s, 2H).

**Preparación 11**

**Preparación de C39.** Una solución de **C20** (8,29 g, 24,7 mmol) en acetonitrilo (120 ml) a temperatura ambiente se trató con 2-metil-2-buteno (10,5 ml, 98,9 mmol) y fosfato potásico monobásico (53,8 g, 396 mmol). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de clorito sódico (5,77 g, 68,5 mmol) en agua (120 ml) durante 15 minutos. La mezcla se agitó a 0 °C durante 45 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron acetonitrilo (50 ml) y *tert*-butanol (30 ml) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se trató con carbonato potásico (68,3 g, 494 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se concentró a sequedad al vacío, proporcionando un residuo en bruto. El sólido resultante se suspendió en una mezcla de diclorometano y metanol (9:1, 600 ml) durante 15 minutos a temperatura ambiente y los sólidos se recogieron por filtración. Los sólidos se suspendieron de nuevo seis veces más en diclorometano y metanol (9:1, 500 ml) y los filtrados combinados se concentraron al vacío, proporcionando **C39** en forma de un sólido de color castaño. Rendimiento: 8,47 g, 21,7 mmol, 88 %. CLEM  $m/z$  352,0 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,67 (s, 1H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,31-7,44 (m, 8H), 5,82 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,95 (s, 2H).

**Preparación 12**

**Etapa 1: Preparación de C17.** Una solución de **C16** (2,53 g, 7,87 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se trató con 1-óxido de 1-hidroxi-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-ona (3,41 g, 11,8 mmol) y se calentó a 65 °C durante una noche. La mezcla de reacción se trató con una solución de salmuera (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo), proporcionando **C17** en forma de un sólido de color blanco-amarillo. Rendimiento: 2,05 g, 6,42 mmol, 81 %. IQPA  $m/z$  320,3 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,81 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,44-7,49 (m, 4H), 7,32-7,43 (m, 6H), 5,38 (s, 2H), 5,35 (s, 2H).

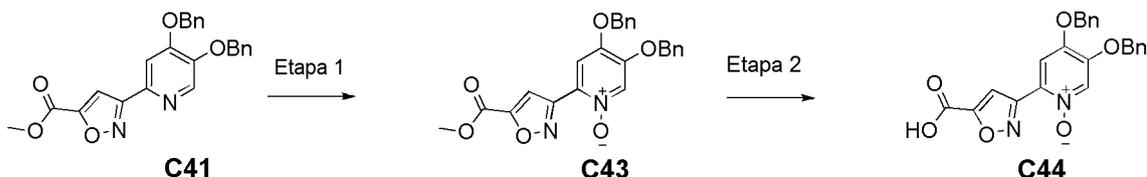
**Etapa 2: Preparación de C40.** Una solución de **C17** (2,0 g, 6,27 mmol) en metanol (20 ml) se trató con acetato sódico (618 mg, 7,53 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (524 mg, 7,53 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando **C40**. Rendimiento: 1,99 g, 5,95 mmol, 94 %. CLEM  $m/z$  335,4 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,41 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,31-7,47 (m, 11H), 5,28 (s, 2H), 5,24 (s, 2H).

**Etapa 3: Preparación de C41.** Una solución de **C40** (30,68 g, 91,74 mmol) en tetrahidrofurano (400 ml) se trató con *N*-clorosuccinimida (13,8 g, 102 mmol) y piridina (3,71 ml, 45,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 30 minutos a 55 °C. La solución se enfrió a 0 °C y se trató con propiolato de metilo (24,7 ml, 275 mmol) añadido gota a gota durante 10 minutos. Se añadió gota a gota una solución de trietilamina (12,8 ml, 91,7 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) durante 45 minutos, manteniendo la temperatura a 5 °C. La mezcla de reacción se filtró y los sólidos se lavaron con tetrahidrofurano (200 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (600 ml) y agua (300 ml). Las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con agua (3 x 300 ml) y una solución de salmuera (300 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando **C41** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 31,25 g, 75,0 mmol, 82 %. CLEM  $m/z$  417,4 (M+1). RMN  $^1\text{H}$

(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,39 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,27-7,50 (m, 10H), 5,34 (s, 2H) 5,28 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).

5 **Etapa 4: Preparación de C42.** Una solución de **C41** (5,0 g, 12,0 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (30 ml) y metanol (30 ml) se trató con hidróxido de litio acuoso 1 N (0,86 g, 36,0 mmol, en agua (30 ml)). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se acidificó a pH 3 con una solución acuosa 1 N de cloruro ácido y los sólidos se recogieron por filtración al vacío, proporcionando **C42**. Rendimiento: 4,43 g, 11,0 mmol, 92 %. CLEM  $m/z$  403,1 (M+1). RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,39 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,27-7,60 (m, 11 H), 5,34 (s, 2H), 5,24 (s, 2H).

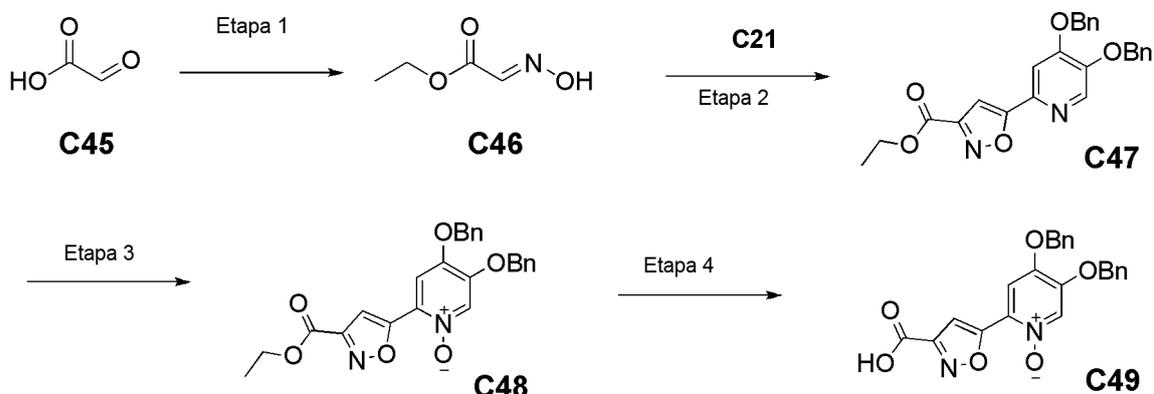
### Preparación 13



15 **Etapa 1: Preparación de C43.** Una solución de **C41** (27,47 g, 65,96 mmol) en diclorometano (625 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con ácido 3-cloroperoxibenzoico (37,0 g, 165 mmol). La reacción se mantuvo a 0 °C durante 30 minutos y después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con una solución acuosa saturada de carbonato sódico (500 ml). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación vigorosa. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (1 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de carbonato sódico (2 x 500 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, proporcionando el producto en bruto. El material en bruto se suspendió en una mezcla de heptano al 12 %/2-metiltetrahidrofurano al 88 % (220 ml). La mezcla se sonicó y se calentó a 55-60 °C. La mezcla se agitó vigorosamente, se dejó enfriar a temperatura ambiente y la agitación continuó durante una noche. La suspensión se filtró y la torta de filtro se lavó con una mezcla de 2-metil tetrahidrofurano al 10 %/heptano al 90 %. Los sólidos se secaron al vacío, proporcionando **C43** en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 21,68 g, 50,14 mmol, 76 %. CLEM  $m/z$  433,0 (M+1). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,17 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,35-7,48 (m, 10H), 5,26 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,00 (s, 3H).

25 **Etapa 2: Preparación de C44.** Una suspensión de **C43** (2,0 g, 4,6 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (35 ml), metanol (35 ml), y agua (23 ml) se trató con hidróxido de litio (332 mg, 13,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con éter dietílico. Los sólidos se secaron al vacío, proporcionando **C44** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 1,47 g, 3,46 mmol, 74,7 %. CLEM  $m/z$  419,0 (M+1). RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,26 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,32-7,48 (m, 10H), 7,29 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,26 (s, 2H).

### Preparación 14



35 **Etapa 1: Preparación de C46.** Un matraz de fondo redondo equipado con un aparato Dean-Stark se cargó con **C45** (2,00 g, 21,7 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (1,53 g, 22 mmol), ácido p-tolueno sulfónico monohidrato (0,310 g, 1,6 mmol) y etanol (14 ml). La mezcla se calentó a 118 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se trató con éter dietílico y una solución saturada de bicarbonato sódico. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, dando **C46** en forma de un aceite transparente. Rendimiento: 2,04 g, 17,4 mmol, 80 %. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,08 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,34 (c, J = 7,1 Hz,

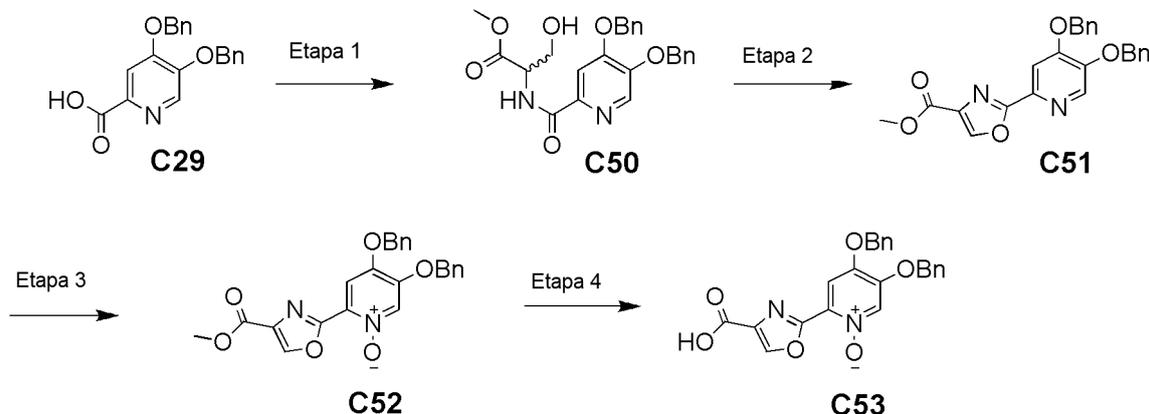
2H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

**Etapa 2: Preparación de C47.** Una mezcla de reacción que contenía **C21** (1,80 g, 5,71 mmol), ácido trifluoroacético (0,079 ml, 1,10 mmol), (diacetoxiiodo)benceno (7,51 g, 23 mmol) y metanol anhidro (60 ml) se trató con una solución de **C46** (2,68 g, 22,9 mmol) en metanol anhidro (20 ml), añadido durante 4 horas usando una bomba de jeringa. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se concentró directamente sobre 20 g de gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo), produciendo **C47** en bruto. Rendimiento: 0,660 g. CLEM  $m/z$  431,1 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), sólo picos de producto:  $\delta$  8,25 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,3-7,5 (m, 10H), 7,15 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,47 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,44 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

**Etapa 3: Preparación de C48.** Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,825 g, 3,70 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de **C47** (0,660 g, 1,53 mmol) en diclorometano anhidro (15 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se diluyó con una solución de salmuera y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo de nuevo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con una solución acuosa saturada de carbonato sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, dando un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol), produciendo **C48**. Rendimiento: 0,410 g, 0,92 mmol, 60 %. CLEM  $m/z$  447,5 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ), picos característicos:  $\delta$  8,41 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,41 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

**Etapa 4: Preparación de C49.** Se añadió una solución de hidróxido de litio (0,067 g, 2,76 mmol) en agua (8 ml) a una solución de **C48** (0,410 g, 0,92 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml) y metanol (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró a casi sequedad y se trató con agua y el pH se ajustó a 2 con ácido clorhídrico acuoso 1 N. Los sólidos se recogieron por filtración, se aclararon con agua y se secaron al vacío, proporcionando **C49** en bruto. Rendimiento: 0,310 g. CLEM  $m/z$  419,0 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ), picos característicos:  $\delta$  8,32 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,26 (s, 2H).

## Preparación 15



**Etapa 1: Preparación de C50.** A una suspensión de **C29** (18,7 g, 55,7 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (200 ml) se añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (10,3 g, 61,3 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas. En un matraz separado, se disolvió clorhidrato de DL-serina metil éster (8,68 g, 55,8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml), se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (19,6 ml, 112 mmol) y se agitó durante 15 minutos. A la reacción anterior se le añadió esta solución y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre agua (200 ml) y acetato de etilo (200 ml). Las fases se separaron y después la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado, agua, cloruro de amonio acuoso saturado y una solución de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, proporcionando **C50** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 18,0 g, 41,2 mmol, 74 %. CLEM  $m/z$  437,1 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,45-7,49 (m, 4H), 7,32-7,43 (m, 6H), 5,34 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 5,28 (dd, J = 5,9, 5,8 Hz, 1H), 4,55 (ddd, J = 8,2, 4,1, 3,8 Hz, 1H), 3,89 (ddd, J = 11,2, 6,2, 4,1 Hz, 1H), 3,75 (ddd, J = 11,2, 5,4, 3,7 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H).

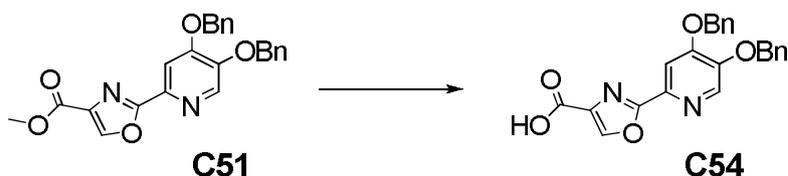
**Etapa 2: Preparación de C51.** Una solución de **C50** (1,0 g, 2,29 mmol) en diclorometano (11,5 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (0,489 ml, 2,52 mmol) añadido gota a gota durante 30 segundos. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. A la reacción se le añadió carbonato potásico anhidro (1,07 g, 6,87 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó durante 10 minutos. A la reacción se le añadió 1,8-diazabicycloundec-7-eno (1,06 ml, 6,87 mmol) y la reacción se agitó durante 2 minutos. A la reacción se le añadió bromotriclorometano (0,678 ml, 6,87 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se vertió en un lecho de sílice y se lavó abundantemente con diclorometano (150 ml). El filtrado se concentró al vacío, el

sólido de color blanquecino resultante se agitó en acetato de etilo/heptano (1:1) y después se recogió por filtración, proporcionando **C51** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 752 mg, 1,8 mmol, 78 %. CLEM  $m/z$  417,1 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,95 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,22-7,56 (m, 10 H), 5,35 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,82 (s, 3H).

5 **Etap 3: Preparación de C52.** Una solución de **C51** (0,19 g, 0,46 mmol) en diclorometano anhidro (4,6 ml) se enfrió a 0 °C. A la reacción se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (77 %, 0,12 g, 0,54 mmol), la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. La mezcla de reacción se trató con más cantidad de ácido 3-cloroperoxibenzoico (77 %, 0,051 g, 0,23 mmol) y se agitó durante 2 horas. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/2-propanol), proporcionando **C52** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 110 mg, 0,25 mmol, 56 %. CLEM  $m/z$  433,0 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,08 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,33-7,47 (m, 10H), 5,29 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

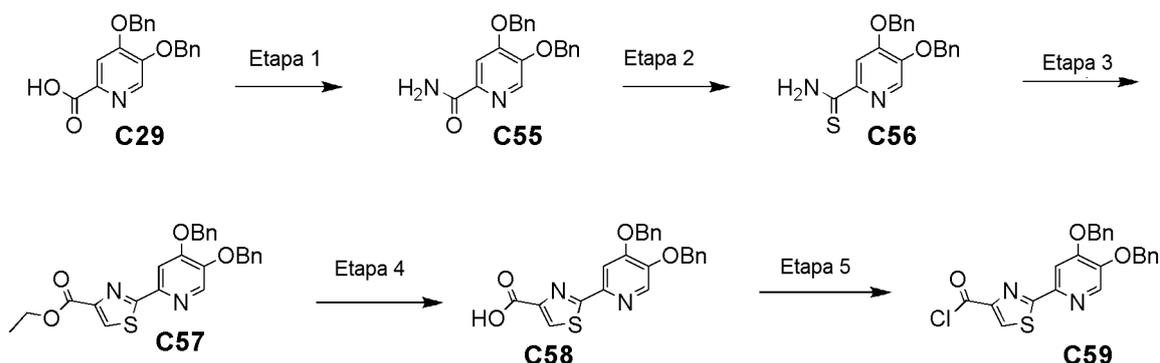
15 **Etap 4: Preparación de C53.** A una solución de **C52** (2,14 g, 4,95 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió metanol (20 ml) y una solución acuosa de hidróxido de litio (358 mg, 14,8 mmol, en 20 ml de agua). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se enfrió a 0 °C, se añadió agua (100 ml), después la reacción se llevó a pH ~3 usando ácido clorhídrico acuoso 1 N y se agitó durante 5 minutos. El sólido se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico frío (3 x 5 ml) y se secó a alto vacío, proporcionando **C53** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 1,29 g, 3,08 mmol, 62 %. CLEM  $m/z$  419,0 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,95 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,33-7,47 (m, 10H), 5,28 (s, 4H).

## 20 Preparación 16



25 **Preparación de C54.** Una solución de **C51** (150 mg, 0,360 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se trató con metanol (1 ml) seguido de una solución de hidróxido de litio acuoso (26 mg, 1,08 mmol, en 1 ml de agua). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió agua (5 ml), después la reacción se llevó a pH ~3 usando ácido clorhídrico acuoso 1 N y se agitó durante 5 minutos. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico frío (3 x 1 ml) y se secó a alto vacío, proporcionando **C54** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,11 g, 0,27 mmol, 76 %. CLEM  $m/z$  403,1 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,0-13,2 (s muy a, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,32-7,51 (m, 10H), 5,38 (s, 2H), 5,33 (s, 2H).

## Preparación 17



30 **Etap 1: Preparación de C55.** Una suspensión de **C29** (2,09 g, 6,24 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) se trató con hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (2,45 g, 6,24 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. La solución se trató con una solución de hidróxido de amonio (8 ml), se agitó durante 15 minutos y después se concentró al vacío. El residuo se trató con metanol (10 ml) y los sólidos se recogieron por filtración, proporcionando **C55** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 1,88 g, 5,55 mmol, 89 %. IQPA  $m/z$  335,3 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,25 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,31-7,50 (m, 11H), 5,32 (s, 2H), 5,30 (s, 2H).

35 **Etap 2: Preparación de C56.** Una solución de **C55** (2,23 g, 6,64 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) se trató con 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano (reactivo de Lawesson, 1,66 g, 3,98 mmol). La

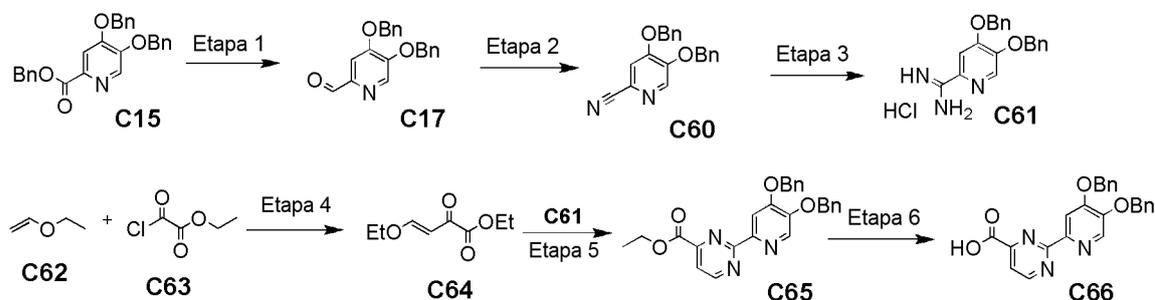
mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se recogió en diclorometano, se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 N (3 x 30 ml), agua (3 x 30 ml), bicarbonato sódico y una solución de salmuera (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo del 20 al 70 %), proporcionando **C56** en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 2,22 g, 6,34 mmol, 95 %. CLEM  $m/z$  351,1 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,95 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,31-7,51 (m, 10H), 5,33 (s, 2H), 5,30 (s, 2H).

**Etapa 3: Preparación de C57.** Una solución de **C56** (400 mg, 1,14 mmol) en etanol (7 ml) se trató con bromopiruvato de etilo (222 mg, 1,14 mmol) y se agitó durante 3 horas. La reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 N (3 x 10 ml), agua (3 x 10 ml), una solución acuosa de bicarbonato sódico y una solución de salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo del 0 al 100 %), proporcionando **C57** en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 200 mg, 0,44 mmol, 39 %. CLEM  $m/z$  447,1 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,56 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,31-7,52 (m, 10H), 5,39 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,34 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

**Etapa 4: Preparación de C58.** Una solución de **C57** (200 mg, 0,45 mmol) en 10 ml de etanol se trató con hidróxido sódico acuoso 1 N (0,49 ml, 0,49 mmol) y se agitó a 60 °C durante 3 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se trató con ácido clorhídrico acuoso 1 N (2 ml) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró, se recogió en diclorometano (10 ml), se lavó con agua (3 x 10 ml) y una solución de salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, proporcionando **C58** en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 188 mg, 0,45 mmol, cuantitativo. CLEM  $m/z$  419,1 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,50 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,31-7,52 (m, 10H), 5,38 (s, 2H), 5,31 (s, 2H).

**Etapa 5: Preparación de C59.** Una suspensión de **C58** (70 mg, 0,40 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,044 ml, 0,44 mmol) seguido de 1 gota de *N,N*-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y se concentró al vacío, proporcionando **C59** en forma de un sólido de color naranja. Rendimiento: 177 mg, 0,40 mmol, cuantitativo. CLEM, recogido en metanol:  $m/z$  433,0 (M+1 para el producto de metanólisis).

### Preparación 18



**Etapa 1: Preparación de C17.** Una solución de **C15** (12,2 g, 29 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se trató con hidruro de diisobutilaluminio (1,5 M en tolueno, 28,8 ml, 43,1 mmol) añadido gota a gota. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 °C durante 1,5 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición lenta de tartrato potásico sódico acuoso saturado (40 ml) a -78 °C. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se trató con acetato de etilo (300 ml), se añadió más cantidad de tartrato potásico sódico acuoso saturado (100 ml) y la mezcla se agitó durante 5 horas más. La fase orgánica se separó, se concentró al vacío sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía (gradiente de heptano/acetato de etilo), proporcionando **C17** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 6,52 g, 20,0 mmol, 71 %. CLEM  $m/z$  320,1 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$  10,04 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,35-7,48 (m, 10H), 5,33 (s, 2H), 5,31 (s, 2H).

**Etapa 2: Preparación de C60.** Una solución de **C17** (0,73 g, 2,3 mmol) en acetonitrilo (3,5 ml) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (0,16 g, 2,3 mmol), bicarbonato sódico (0,2 g, 2,4 mmol), sulfato sódico (0,7 g, 4,9 mmol) y se irradió en un horno de microondas Biotage a 150 °C durante 10 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió anhídrido acético (0,44 ml, 4,6 mmol) y la mezcla de reacción se irradió de nuevo en un horno de microondas Biotage a 170 °C durante 15 minutos. La secuencia se repitió tres veces más a la misma escala. Las mezclas de reacción se combinaron, se trataron con diclorometano (65 ml) y agua (10 ml), y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (heptano/diclorometano:acetato de etilo (90:10)), proporcionando **C60** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 2,37 g, 7,5 mmol, 82 %. CLEM  $m/z$  317,2 (M+1). RMN  $^1\text{H}$

(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,43 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,32-7,48 (m, 10H), 5,33 (s, 2H), 5,30 (s, 2H).

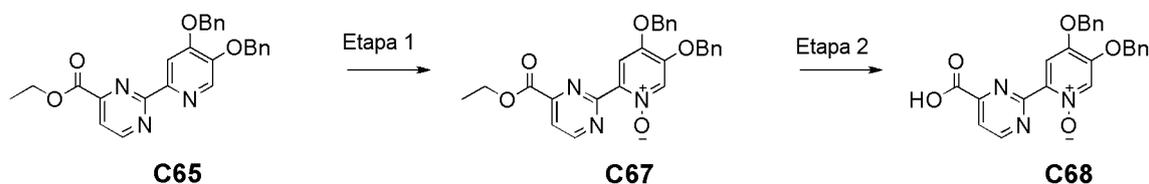
**Etapa 3: Preparación de C61.** Una solución de **C60** (1,45 g, 4,6 mmol) en metanol anhidro (15 ml) se trató con metóxido sódico (al 25 % en peso en metanol, 1,15 ml, 5,05 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trató con amoniaco 7 M en metanol (20 ml, 100 mmol) seguido de cloruro de amonio sólido (0,32 g, 5,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 25,5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se añadió metanol (25 ml) y los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró, proporcionando el producto en bruto, que se trituroó con metil *tert*-butil éter. El sólido se recogió por filtración, proporcionando **C61** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 1,32 g, 3,6 mmol, 78 %. CLEM  $m/z$  334,2 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,35 (s, 1H), 8,3-8,8 (s muy a, 3H), 8,15 (s, 1H), 7,29-7,54 (m, 11H), 5,34 (s, 2H), 5,32 (s, 2H).

**Etapa 4: Preparación de C64.** Una solución de **C62** (5,0 ml, 52 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se trató con trietilamina (2,0 ml, 14 mmol) a 30 °C en una atmósfera de nitrógeno seguido de **C63** (1,4 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó de 30 a 36 °C durante 3,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió éter dietílico (20 ml) y la mezcla se filtró para retirar los sólidos. El filtrado se lavó con agua (5 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, proporcionando **C64** en forma de un aceite de color amarillo claro. Rendimiento: 1,4 g (puro aprox. al 70 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), sólo picos de producto:  $\delta$  7,88 (d a, J = 12,6 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,33 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,07 (cd, J = 7,0, 0,4 Hz, 2H), 1,40 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

**Etapa 5: Preparación de C65.** Una solución de **C61** (180 mg, 0,49 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con **C64** (130 mg, 0,60 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Se añadió una segunda cantidad de **C64** (130 mg, 0,60 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6,5 horas más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/2-propanol), proporcionando un sólido, que se disolvió en cloroformo (3 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 ml). La fase orgánica se concentró al vacío, dando **C65** en forma de un sólido. Rendimiento: 40,7 mg, 0,092 mmol, 19 %. CLEM  $m/z$  442,3 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,09 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,91 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,30-7,54 (m, 10H), 5,36 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,53 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,49 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

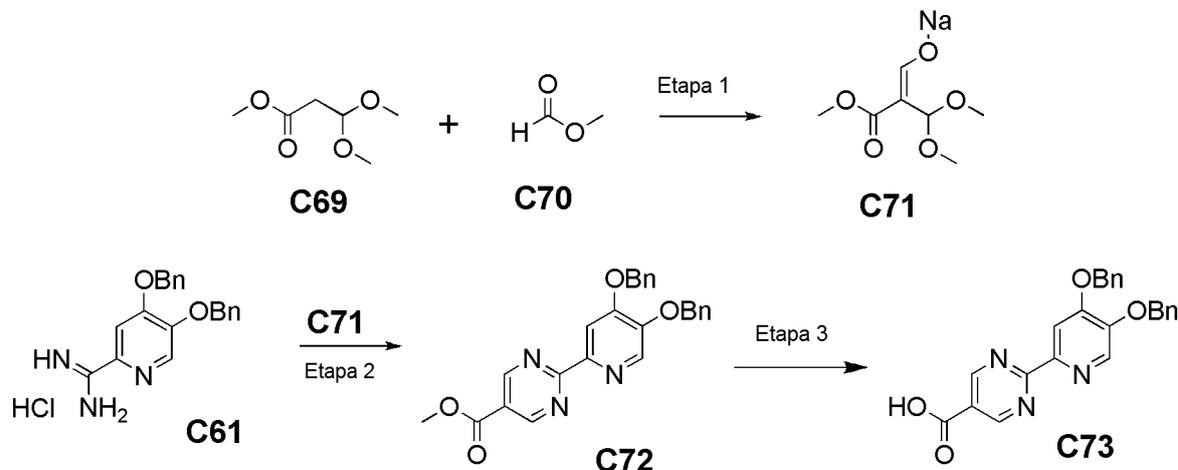
**Etapa 6: Preparación de C66.** Una solución de **C65** (370 mg, 0,67 mmol) en tetrahidrofurano (1,7 ml) se trató con hidróxido de litio acuoso 1 N (1,7 ml, 1,7 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 21 horas. La mezcla se trató con ácido clorhídrico acuoso 1 N (1 ml) y se concentró al vacío, proporcionando **C66** en forma de un sólido. El producto en bruto **C66** se usó sin purificación adicional. CLEM  $m/z$  414,3 (M+1).

### Preparación 19



**Etapa 1: Preparación de C67.** Se añadió peróxido ácido de urea (50,5 mg, 0,537 mmol) a **C65** (80 mg, 0,11 mmol) en acetonitrilo (2 ml) seguido de anhídrido trifluoroacético (0,078 ml, 0,55 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, después se trató con acetato de etilo (3 ml), se lavó con agua (1,5 ml), bicarbonato sódico acuoso 1 N (1,5 ml) y agua (1,5 ml). La fase orgánica se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/2-propanol), produciendo **C67**. Rendimiento: 20 mg, 0,044 mmol, 40 %. CLEM  $m/z$  458,2 (M+H). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,19 (d a, J = 4,9 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45-7,50 (m, 4H), 7,32-7,42 (m, 6H), 5,29 (s, 4H), 4,49 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,43 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

**Etapa 2: Preparación de C68.** Una suspensión de **C67** (129 mg, 0,28 mmol) en tetrahidrofurano (1,2 ml) se trató con hidróxido de litio acuoso 1 N (0,8 ml, 0,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14,5 horas y después se trató con ácido clorhídrico acuoso 1 N (0,5 ml) y agua (0,7 ml). Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con hexanos (3 x 1 ml), proporcionando **C68** en forma de un sólido. Rendimiento: 123 mg, 0,29 mmol, cuantitativo. CLEM  $m/z$  430,2 (M+H).

**Preparación 20**

**Etapa 1: Preparación de C71.** A un matraz secado al horno equipado con un condensador de reflujo en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron **C69** (2,5 ml, 17 mmol), 1,2-dimetoxietano (12,5 ml), **C70** (2,7 ml, 43 mmol) e hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 0,86 g, 22 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 43 °C, que tardó 10 minutos, y se mantuvo de 43 a 45 °C durante 5 minutos más antes de la refrigeración en un baño de hielo. Después, el baño de hielo se eliminó y la mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 20,5 horas. Se añadió éter dietílico (20 ml) y el sólido se recogió por filtración, proporcionando **C71** en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 2,8 g, 14 mmol, 83 %. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,03 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,13 (s, 6H).

**Etapa 2: Preparación de C72.** Una mezcla de **C61** (230 mg, 0,62 mmol) y **C71** (123 mg, 0,62 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se calentó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con agua (5 ml). El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (2 x 3 ml) y se secó a alto vacío, proporcionando **C72** en forma de un sólido. Rendimiento: 200 mg, 0,46 mmol, 75 %. CLEM *m/z* 428,3 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,37 (s, 2H), 8,43 (s a, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,30-7,53 (m, 10H), 5,35 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,01 (s, 3H).

**Etapa 3: Preparación de C73.** Una suspensión de **C72** (195 mg, 0,46 mmol) en tetrahidrofurano (1,7 ml) se trató con hidróxido de litio acuoso 1 N (1,2 ml, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, después se trató con ácido clorhídrico acuoso 1 N (1,5 ml), agua (0,5 ml) y se extrajo con cloroformo (4 ml, después 3 x 2 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron, proporcionando la primera extracción de **C73** (71 mg). El sólido en la fase acuosa se filtró, se recogió por filtración y se lavó con hexanos, proporcionando la segunda extracción de **C73** (120 mg). Rendimiento: 190 mg, 0,46 mmol, cuantitativo. CLEM *m/z* 414,2 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,16 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,32-7,53 (m, 10H), 5,35 (s, 2H), 5,33 (s, 2H).

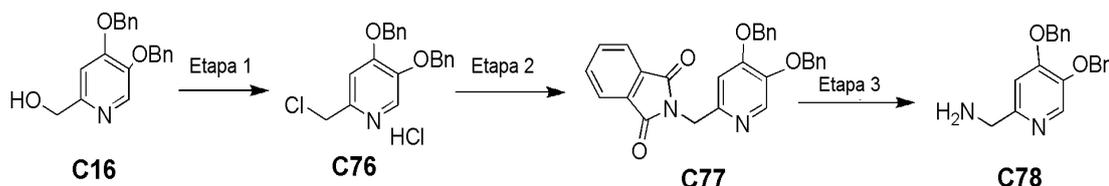
**Preparación 21**

**Etapa 1: Preparación de C74.** Una solución de **C29** (3,22 g, 9,6 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató gota a gota con cloruro de oxalilo (0,86 ml, 9,60 mmol). A la reacción se le añadió *N,N*-dimetilformamida (1 gota) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se concentró, proporcionando **C74** en forma de un sólido de color naranja claro. Rendimiento: 3,4 g, 9,60 mmol, cuantitativo. IQPA, tomada en metanol, *m/z* 350,4 (M+1 para el producto de metanólisis). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,35 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,31-7,48 (m, 10H), 5,33 (s, 4H).

**Etapa 2: Preparación de C75.** A una solución de 1,2-etanodiamina (0,082 ml, 1,20 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,211 ml, 1,20 mmol) en diclorometano (8 ml) a 0 °C se le añadió lentamente **C74** (142 mg, 0,401 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La reacción se diluyó

con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50-100%/heptano; al 0-10 % de una trietilamina al 10 %-metanol/acetato de etilo), proporcionando **C75** en forma de un aceite transparente, que era puro aproximadamente al 50 % por RMN <sup>1</sup>H. Rendimiento: 53 mg, 0,14 mmol, 35 %. CLEM *m/z* 378,2 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), picos característicos para el producto: δ 8,58 (t a, J = 6 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,22-3,28 (m, 2H), 2,67 (t, J = 6,4 Hz, 2H).

### Preparación 22

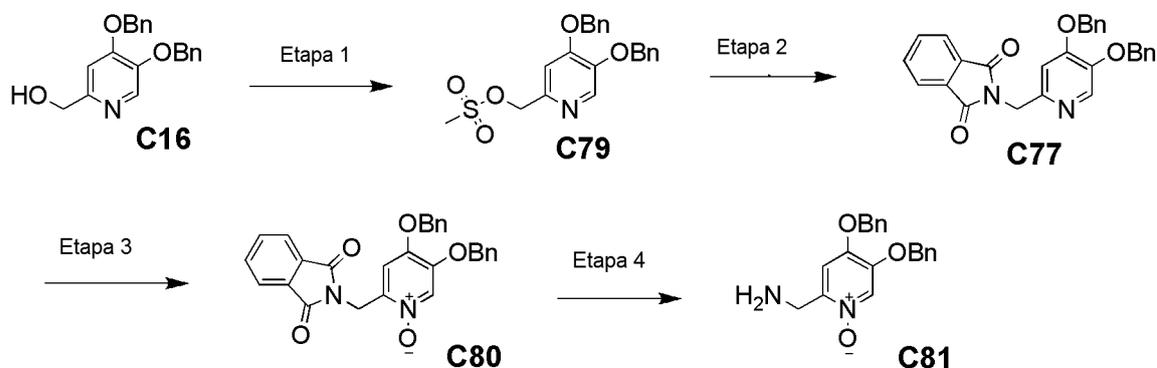


**Etapa 1: Preparación de C76.** Una solución de **C16** (2,53 g, 7,87 mmol) en diclorometano (25 ml) se trató gota a gota con cloruro de tionilo (1,73 ml, 23,8 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La solución se trató con heptano (50 ml) y la suspensión resultante se agitó durante 45 minutos, se filtró y el sólido se lavó con heptano, dando **C76** en forma de un sólido. Rendimiento: 2,80 g, 7,44 mmol, 95 %. CLEM *m/z* 340,5 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,42 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,35-7,53 (m, 10H), 5,50 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,89 (s, 2H).

**Etapa 2: Preparación de C77.** Una solución de **C76** (7,07 g, 18,80 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (63 ml) se trató con ftalimida potásica (7,15 g, 38,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C y se agitó durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y una solución de salmuera. Los precipitados se recogieron de nuevo en la fase orgánica por dilución con un exceso de acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo de nuevo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío, dando el producto en bruto. El material en bruto se recristalizó en 2-propanol, proporcionando **C77** en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 6,49 g, 14,4 mmol, 77 %. CLEM *m/z* 451,1 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,04 (s, 1H), 7,86-7,92 (m, 4H), 7,27-7,46 (m, 10H), 7,18 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,79 (s, 2H).

**Etapa 3: Preparación de C78.** Una solución de **C77** (0,68 g, 1,51 mmol) en etanol (18 ml) se trató con hidrazina monohidrato (3,0 ml, 60 mmol) añadida gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se filtró al vacío, el filtrado se concentró a sequedad y el residuo resultante se recogió de nuevo en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, dando **C78** en forma de un sólido. Rendimiento: 0,43 g, 1,35 mmol, 90 %. CLEM *m/z* 321,6 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,04 (s, 1H), 7,28-7,51 (m, 10H), 7,19 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,79 (s, 2H).

### Preparación 23



**Etapa 1: Preparación de C79.** Una solución de **C16** (620 mg, 1,93 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (7 ml) se enfrió a -30 °C y se trató con cloruro de metanosulfonilo (0,21 ml, 2,70 mmol) seguido de trietilamina (0,403 ml, 2,89 mmol). La solución se dejó calentar a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con 2-metil tetrahidrofurano (30 ml), se lavó con agua (2 x 30 ml), ácido clorhídrico acuoso 1 N (1 x 30 ml) y una solución de salmuera (1 x 30 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando **C79**.

Rendimiento: 0,77 g, cuantitativo. CLEM  $m/z$  400,1 (M+1).

5 **Etapa 2: Preparación de C77.** Una solución de **C79** (0,62 g, 1,55 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (10 ml) se trató con ftalimida potásica (575 mg, 3,10 mmol) seguido de fluoruro potásico (180 mg, 3,10 mmol) y se calentó a 65 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se extrajo con agua (3 x 30 ml) y una solución de salmuera (1 x 30 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo), produciendo **C77**. Rendimiento: 0,33 g, 47 %. CLEM  $m/z$  451,2 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,04 (s, 1H), 7,86-7,92 (m, 4H), 7,27-7,46 (m, 10H), 7,17 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,79 (s, 2H).

10 **Etapa 3: Preparación de C80.** Una solución de **C77** (330 mg, 0,77 mmol) en diclorometano (73 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con ácido 3-cloroperóxibenzoico (253 mg, 1,47 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La solución se enfrió a 0 °C, se trató con una solución de salmuera (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo seguido de acetato de etilo/2-propanol), proporcionando **C80**. Rendimiento: 0,368 g, cuantitativo. CLEM  $m/z$  467,9 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,18 (s, 1H), 7,87-7,95 (m, 4H), 7,25-7,44 (m, 10H), 6,99 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,75 (s, 2H).

20 **Etapa 4: Preparación de C81.** Una solución de **C80** (368 mg, 0,79 mmol) en etanol (100 ml) se trató con hidrazina monohidrato (0,31 ml, 6,30 mmol) y se calentó a 80 °C durante 2 horas. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío y se lavaron con etanol (3 x 20 ml), dando **C81** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,271 g, cuantitativo. CLEM  $m/z$  337,1 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,08 (s, 1H), 7,33-7,48 (m, 10H), 7,32 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,70 (s, 2H).

#### Procedimientos generales de purificación de los compuestos finales:

##### **Procedimiento A**

25 El compuesto en bruto final se disolvió en DMSO:metanol (1:1) y se cargó sobre la columna. La columna usada era Phenomenex Max-RP 150 mm x 21,2 mm 5  $\mu$  usando las siguientes condiciones: Un gradiente de ácido fórmico al 0,1 % en agua (MP-A) y ácido fórmico al 0,1 % en metanol (MP-B) del 95 % de MP-A al 0 % de MP-B durante 8,5 min con un caudal de 27,0 ml/min. La muestra se recogió usando el detector UV a una longitud de onda de 215 nm o un espectrómetro de masas dirigido para el peso molecular apropiado usando el modo IQPA (+). La fracción aislada tenía una pureza de >85 % y la recuperación total en peso fue como se indica.

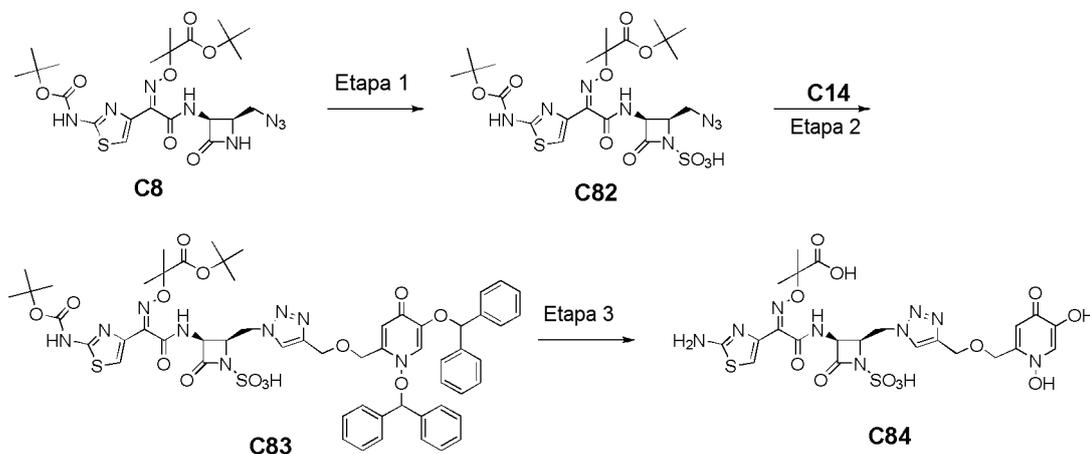
##### **Procedimiento B**

35 Usando sonicación se disolvió el producto en bruto en una cantidad mínima de dimetilsulfóxido. La solución del material en bruto se cargó sobre una columna RediSepRf C-18 y se purificó con (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %) al 5 %/(agua con ácido fórmico al 0,1 %) para 5 volúmenes de columna, (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %) al 5-30 %/(agua con ácido fórmico al 0,1 %) para 30 volúmenes de columna, acetonitrilo al 100 % con ácido fórmico al 0,1 % para 5 volúmenes de columna, y (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %) al 75 %/(agua con ácido fórmico al 0,1 %) para 4 volúmenes de columna. Las fracciones que contenían el producto deseado, detectado usando un detector UV a 210 nm y 254 nm, se concentraron al vacío (17 torr, 32 °C), produciendo el producto deseado junto con una traza de ácido fórmico. El ácido fórmico se retiró por destilación azeotrópica (5 x) con acetonitrilo, proporcionando el producto deseado.

40

## Ejemplo 1

**Ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-[[4-[[[(1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metoxi]metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino]-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropanoico (C84).**



5

**Etapa 1: Preparación de C82.** Una solución de **C8** (0,200 g, 0,362 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (3,60 ml) se trató con complejo de trióxido de azufre y *N,N*-dimetilformamida (0,572 g, 3,74 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y después se diluyó con agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua, una vez con una solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, proporcionando **C82** en forma de un sólido espumoso. Rendimiento: 0,235 g, 0,37 mmol, cuantitativo. CLEM *m/z* 631,8 (M-1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,82 (s a, 1H), 9,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,24 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 1H), 4,01-4,07 (m, 1H), 3,72 (dd, mitad del patrón ABX, J = 13, 6 Hz, 1H), 3,66 (dd, mitad del patrón ABX, J = 13, 4 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,44 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

10

**Etapa 2: Preparación de C83.** Una solución de **C14** (0,139 g, 0,264 mmol) y **C82** (0,179 g, 0,283 mmol) en una mezcla de dimetilsulfóxido (1,80 ml)/agua (1,80 ml)/*tert*-butanol (1,80 ml) se trató con sulfato de cobre (II) (0,015 g, 0,094 mmol) y L-ascorbato sódico (0,025 g, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se diluyó con agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua, una vez con una solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío, dando un sólido espumoso. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/2-propanol), proporcionando **C83** en forma de un sólido de color verde claro. Rendimiento: 0,212 g, 0,183 mmol, 69 %. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,81 (s a, 1H), 9,46 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,34-7,40 (m, 14H), 7,26-7,31 (m, 2H), 7,18-7,22 (m, 5H), 6,38 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,28 (dd, J = 8,5, 5,6 Hz, 1H), 4,84 (dd, J = 14,8, 4,5 Hz, 1H), 4,70 (dd, J = 14,9, 6,1 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,24-4,28 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,34 (s, 9H), 1,32 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

15

20

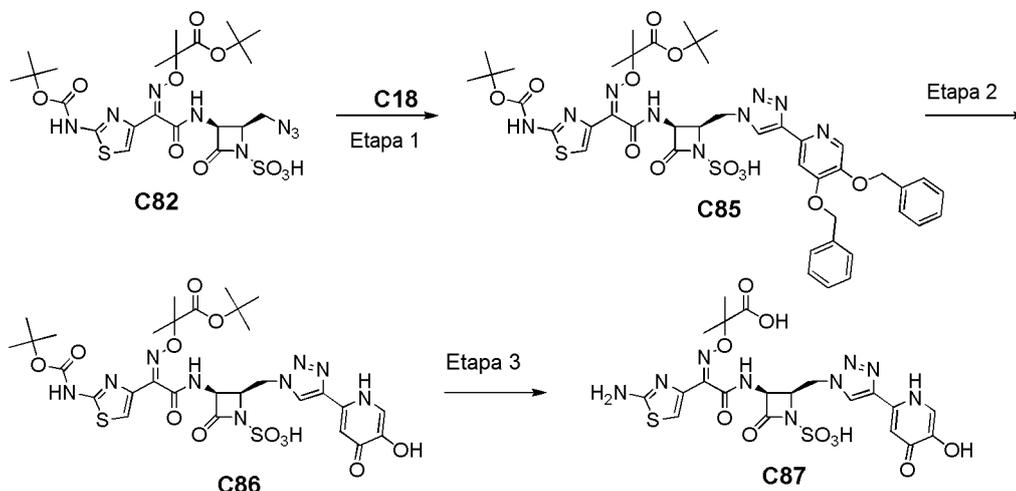
**Etapa 3: Preparación de C84.** Una solución de **C83** (0,120 g, 0,104 mmol) en diclorometano anhidro (6,80 ml) se trató con trietilsilano (97 %, 52 µl, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se trató con ácido trifluoroacético (0,480 ml, 6,25 mmol), y se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró al vacío y se suspendió en una mezcla de metil *tert*-butil éter/heptano (1:1) causando que se formaran precipitados. El disolvente se retiró al vacío y el sólido en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna C18 en un sistema de disolvente de acetonitrilo:agua con un modificador de ácido fórmico al 0,1 %), proporcionando **C84** en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 0,045 g, 0,067 mmol, 64 %. CLEM *m/z* 672,7 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13 (s a, 1H), 7,25-7,53 (s a, 2H), 7,10 (s a, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,26 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 4,86 (dd, J = 14,8, 4,5 Hz, 1H), 4,67-4,75 (m, 5H), 4,25-4,30 (m, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).

30

35

## Ejemplo 2

ácido 2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-{{[(2R,3S)-2-{{[4-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il]amino}-2-oxoetilideno]amino}oxi)-2-metilpropanoico (C87).



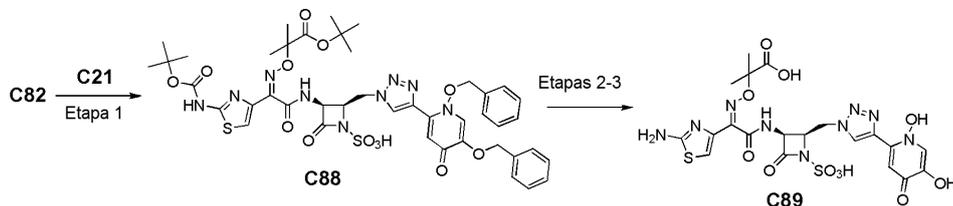
5 **Etapa 1: Preparación de C85.** Una solución de C82 (0,191 g, 0,30 mmol) y C18 (0,091 g, 0,29 mmol) en una mezcla de dimetilsulfóxido/agua/*tert*-butanol (1,50 ml cada uno), se trató con sulfato de cobre (II) (0,005 g, 0,033 mmol) y L-ascorbato sódico (0,008 g, 0,041 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se diluyó con agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, y después  
10 con una solución de salmuera. Las fases acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con acetato de etilo. Todas las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío, dando un sólido espumoso de color verde claro. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol), dando una mezcla de C85/C82 (~2:1). La mezcla se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 0,112 g total en bruto. CLEM  $m/z$  948,8 (M+1). RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ), picos atribuidos al producto:  $\delta$  11,89 (s a, 1H), 9,43 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,30-7,52 (m, 10H), 7,22 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,31 (dd, J = 9, 6 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,94 (dd, J = 15, 4 Hz, 1H), 4,74 (dd, J = 15, 6 Hz, 1H), 4,30-4,35 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,34 (s, 3H), 1,33 (s, 9H), 1,30 (s, 3H).

20 **Etapa 2: Preparación de C86.** Se añadió negro de paladio (0,044 g, 0,40 mmol) a una botella Parr que contenía una mezcla (~3:1) de C85/C82 (0,101 g) disuelto en una mezcla de tetrahidrofurano anhidro (5,0 ml) y ácido acético glacial (50  $\mu$ l). La mezcla resultante se hidrogenó durante 3 horas a 275,79 kPa (40 psi). La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se lavó múltiples veces con tetrahidrofurano. El filtrado se concentró al vacío, dando C86 en forma de un sólido espumoso de color amarillo. El material en bruto se tomó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. Rendimiento: 0,099 g. IQPA  $m/z$  766,4 (M-1).

25 **Etapa 3: Preparación de C87.** Una solución de C86 en bruto (0,082 g) en diclorometano anhidro (3 ml) se enfrió a 0  $^{\circ}C$  y se trató con ácido trifluoroacético (0,490 ml, 6,36 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se trató con una mezcla de metil *tert*-butil éter/*n*-heptano (1:1) y se concentró al vacío de nuevo. El material en bruto se purificó a través de cromatografía de fase inversa (columna C-18; acetonitrilo/agua con modificador de ácido fórmico al 0,1 %), proporcionando C87 en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 0,032 g, 0,052 mmol, 48 %. CLEM  $m/z$  612,1 (M+1). RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  
30  $\delta$  9,41(d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,2-7,5 (s a, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,33 (dd, J = 8,4, 5,7 Hz, 1H), 4,91 (dd, mitad del patrón ABX, J = 14,8, 5,8 Hz, 1H), 4,79 (dd, mitad del patrón ABX, J = 14,8, 5,0 Hz, 1H), 4,39-4,45 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

## Ejemplo 3

ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-[[4-(1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il]amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropanoico (C89).

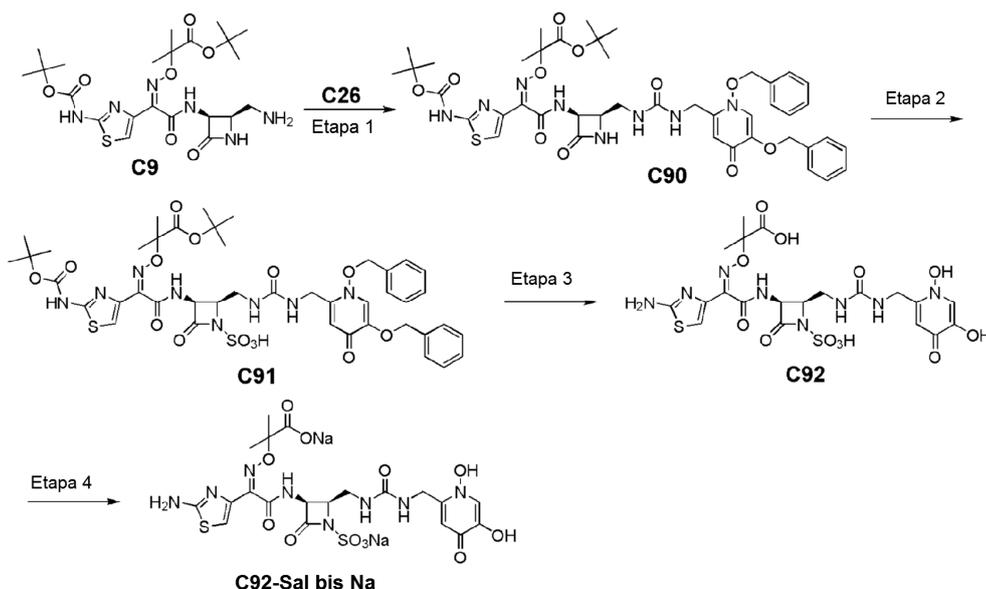


- 5 **Etapas 1: Preparación de C88.** Se añadieron secuencialmente sulfato de cobre (II) (0,0076 g, 0,048 mmol) y L-ascorbato sódico (0,013 g, 0,064 mmol) a una mezcla de reacción que contenía **C82** (0,079 g, 0,12 mmol) y **C21** (0,041 g, 0,12 mmol) disueltos en una mezcla de dimetilsulfóxido, agua y *tert*-butanol (1,40 ml cada uno). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se diluyó con agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío, dando un sólido vítreo de color verde claro. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol), proporcionando **C88** en forma de un sólido. Rendimiento: 0,062 g, 0,064 mmol, 52 %. CLEM *m/z* 964,57 (M+1).

- 15 **Etapas 2-3: Preparación de C89.** Se convirtió **C88** en **C89** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 2, Etapas 2 y 3. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (columna C-18; acetonitrilo/agua con modificador de ácido fórmico al 0,1 %), proporcionando **C89** en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM *m/z* 628,1 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,33 (dd, J = 9,0, 5,5 Hz, 1H), 4,93 (dd, mitad del patrón ABX, J = 15, 5 Hz, 1H), 4,78 (dd, mitad del patrón ABX, J = 15, 6 Hz, 1H), 4,42-4,47 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

## 20 Ejemplo 4, Ruta 1

ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-[[[(1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil] carbamoil]amino)metil]-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il]amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropanoico, sal bis sódica (C92-Sal Bis Na).



- 25 **Etapas 1: Preparación de C90.** Una solución de **C26** (16,2 g, 43,0 mmol) en tetrahidrofurano (900 ml) se trató con 1,1'-carbonyldiimidazol (8,0 g, 47,7 mmol). Después de 5 minutos, la mezcla de reacción se trató con una solución de **C9** (15 g, 25,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (600 ml) a temperatura ambiente. Después de 15 horas, el disolvente se retiró y el residuo se trató con acetato de etilo (500 ml) y agua (500 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con más cantidad de acetato de etilo (300 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución de salmuera (500 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al

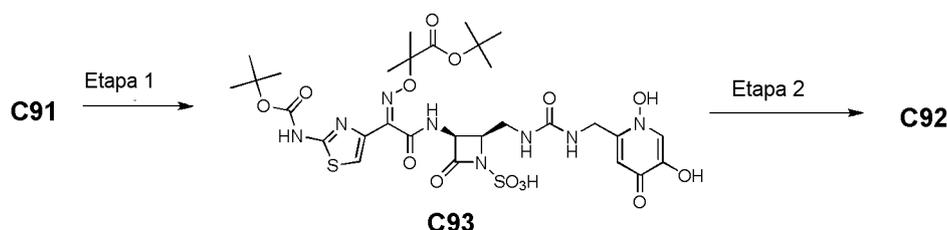
vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/2-propanol), produciendo **C90** en forma de una espuma de color amarillo. Rendimiento: 17,44 g, 19,62 mmol, 78 %. CLEM  $m/z$  889,5 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,90 (s a, 1H), 9,25 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,40 (s a, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,32-7,47 (m, 8H), 7,28 (s, 1H), 6,65 (s a, 1H), 6,28 (s a, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,18 (dd, J = 8,8, 5 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,16-4,28 (m, 2H), 3,74-3,80 (m, 1H), 3,29-3,41 (m, 1H), 3,13-3,23 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,41 (s, 3H), 1,39 (s a, 12H).

**Etapa 2: Preparación de C91.** Una solución de **C90** (8,5 g, 9,6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (100 ml) se trató un complejo de trióxido de azufre y *N,N*-dimetilformamida (15,0 g, 98,0 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se interrumpió con agua (300 ml). El sólido resultante se recogió por filtración y se secó, produciendo **C91** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 8,1 g, 8,3 mmol, 87 %. CLEM  $m/z$  967,6 (M-1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,62 (s a, 1H), 9,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,58-7,61 (m, 2H), 7,38-7,53 (m, 9H), 7,27 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,40 (d a, J = 8 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 5,20 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 1H), 4,46 (dd a, mitad del patrón ABX, J = 17, 5 Hz, 1H), 4,38 (dd a, mitad del patrón ABX, J = 17, 6 Hz, 1H), 3,92-3,98 (m, 1H), 3,79-3,87 (m, 1H), 3,07-3,17 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,39 (s, 3H), 1,38 (s, 12H).

**Etapa 3: Preparación de C92.** Una solución de **C91** (8,1 g, 8,3 mmol) en diclorometano anhidro (200 ml) se trató con tricloruro de boro 1 M en *p*-xilenos (58,4 ml, 58,4 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, se inactivó con 2,2,2-trifluoroetanol (61 ml) y el disolvente se retiró al vacío. Una porción del producto en bruto (1 g) se purificó a través de cromatografía de fase inversa (columna C-18; gradiente de acetonitrilo/agua con modificador de ácido fórmico al 0,1 %), produciendo **C92** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 486 mg, 0,77 mmol. CLEM  $m/z$  633,3 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,22 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,26-7,42 (s a, 2H), 7,18-7,25 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,32-6,37 (m, 1H), 5,18 (dd, J = 8,7, 5,7 Hz, 1H), 4,33 (d a, J = 4,6 Hz, 2H), 3,94-4,00 (m, 1H), 3,60-3,68 (m, 1H), 3,19-3,27 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).

**Etapa 4: Preparación de C92-Sal Bis Na.** Un matraz se cargó con **C92** (388 mg, 0,61 mmol) y agua (5,0 ml). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se trató gota a gota con una solución de bicarbonato sódico (103 mg, 1,52 mmol) en agua (5,0 ml). La muestra se liofilizó, produciendo **C92-Sal Bis Na** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 415 mg, 0,61 mmol, cuantitativo. CLEM  $m/z$  633,5 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, D $_2$ O)  $\delta$  7,80 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,33 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,44 (ddd, J = 6,0, 6,0, 5,7 Hz, 1H), 4,34 (AB cuadruplete,  $J_{AB}$ =17,7 Hz,  $\Delta\nu_{AB}$ =10,9 Hz, 2H), 3,69 (dd, mitad del patrón ABX, J = 14,7, 5,8 Hz, 1H), 3,58 (dd, mitad del patrón ABX, J = 14,7, 6,2 Hz, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,43 (s, 3H).

#### Preparación alternativa de C92

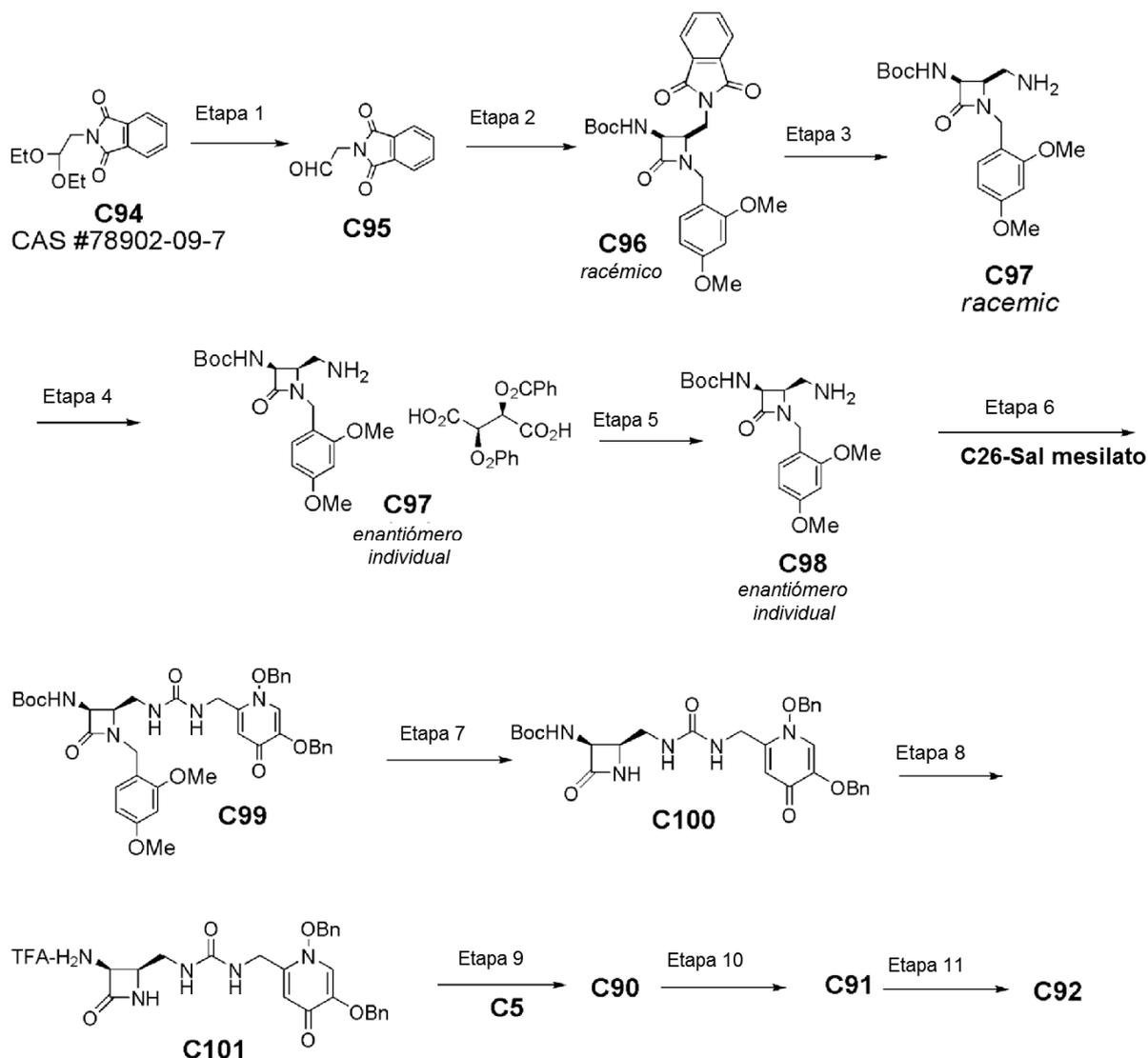


**Etapa 1: Preparación de C93.** Un reactor a presión Atlantis se cargó con hidróxido de paladio al 10 % sobre carbono (0,375 g, catalizador John Matthey de tipo A402028-10), **C91** (0,75 g, 0,77 mmol) y se trató con etanol (35 ml). El reactor se lavó abundantemente con nitrógeno y se presurizó con hidrógeno (137,90 kPa (20 psi)) durante 20 horas a 20 °C. La mezcla de reacción se filtró al vacío y el filtrado se concentró usando el evaporador rotatorio, produciendo **C93** en forma de un sólido de color castaño. Rendimiento: 0,49 g, 0,62 mmol, 80 %. CLEM  $m/z$  787,6 (M-1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,57 (s a, 1H), 9,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,36 (s a, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,40 (s a, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 1,41 (s, 6H), 1,36 (s, 18H).

**Etapa 2: Preparación de C92.** Una solución de **C93** (6,0 g, 7,6 mmol) en diclorometano anhidro (45 ml) a 0 °C se trató con ácido trifluoroacético (35,0 ml, 456 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se canuló en una solución de metil *tert*-butil éter (100 ml) y heptano (200 ml). El sólido se recogió por filtración y se lavó con una mezcla de metil *tert*-butil éter (100 ml) y heptano (200 ml) y después se secó al vacío. El producto en bruto (~5 g) se purificó a través de cromatografía de fase inversa (columna C-18; gradiente de acetonitrilo/agua con modificador de ácido fórmico al 0,1 %) y se liofilizó, produciendo **C92** en forma de un sólido de color rosa. Rendimiento: 1,45 g, 2,29 mmol. CLEM  $m/z$  631,0 (M-1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,20 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,24-7,40 (s a, 2H), 7,16-7,23 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,31-6,35 (m, 1H), 5,15 (dd, J = 8,7, 5,7 Hz, 1H), 4,31 (d a, J = 4,6 Hz, 2H), 3,92-3,98 (m, 1H), 3,58-3,67 (m, 1H), 3,17-3,25 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).

## Ejemplo 4, ruta 2

ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((2R,3S)-2-(((1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil] carbamoil]amino)metil]-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il]amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropanoico (C92).



- 5 **Etapa 1. Preparación de C95.** Una solución de **C94** (50,0 g, 189,9 mmol) en diclorometano (100 ml) se trató con ácido trifluoroacético (50,0 ml, 661,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El diclorometano y ácido trifluoroacético se desplazó con tolueno (4 x 150 ml) usando vacío, dando un volumen final de 120 ml. Se añadió la solución a heptano (250 ml) y el sólido se recogió por filtración. El sólido se lavó con una mezcla de tolueno y heptano (1:3, 60 ml) seguido de heptano (2 x 80 ml) y se secó al vacío a 50 °C durante 19 horas, proporcionando **C95** en forma de un sólido. Rendimiento: 30,0 g, 158 mmol, 84 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,66 (s, 1H), 7,86-7,93 (m, 2H), 7,73-7,80 (m, 2H), 4,57 (s, 2H). Tiempo de retención de HPLC 5,1 minutos; columna: columna Agilent Extended C-18 (75 mm x 3 mm, 3,5 μm); temperatura de la columna 45 °C; caudal 1,0 ml/minuto; detección UV 230 nm; fase móvil: disolvente A = acetonitrilo (100 %), disolvente B = acetonitrilo (5 %) en acetato amónico 10 mM; gradiente de elución: 0-1,5 minutos de disolvente B (100 %), 1,5-10,0 minutos de disolvente B (5 %), 10,0-13,0 minutos de disolvente B (100 %); tiempo de realización total 13,0 minutos.

- 20 **Etapa 2: Preparación de C96-racémico.** Una solución de **C95** (32,75 g; 173,1 mmol) en diclorometano (550 ml) en una atmósfera de nitrógeno se enfrió a 2 °C. La solución se trató con 2,4-dimetoxibencilamina (28,94 g, 173,1 mmol) añadida gota a gota durante 25 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. La solución se agitó durante 10 minutos a 2 °C y después se trató con tamicos moleculares (58,36 g, UOP Tipo 3A). El baño frío se retiró y la suspensión de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de una capa de Celite (34,5 g) y la torta de filtro se aclaró con diclorometano (135 ml). El filtrado de diclorometano (solución de imina) se usó directamente en el siguiente procedimiento.

Una solución de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)glicina (60,6 g, 346,1 mmol) en tetrahidrofurano (622 ml) en una atmósfera de nitrógeno se enfrió a -45 °C y se trató con trietilamina (38,5 g, 380,8 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos a -45 °C y después se trató con cloroformiato de etilo (48,8 g, 450 mmol) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -50 °C durante 7 horas. Se añadió la solución de imina que se ha preparado mediante un embudo de adición durante 25 minutos mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de -40 °C. La suspensión se trató con trietilamina (17,5 g, 173 mmol) y la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 5 horas y se agitó durante 12 horas más. La suspensión de reacción se cargó con agua (150 ml) y los volátiles se eliminaron usando un evaporador rotatorio. La mezcla de reacción se cargó con más cantidad de agua (393 ml) y los volátiles se eliminaron usando un evaporador rotatorio. La mezcla se trató con metil *tert*-butil éter (393 ml) y se agitó vigorosamente durante 1 hora. El sólido se recogió por filtración al vacío y la torta de filtro se aclaró con una mezcla de metil *tert*-butil éter y agua (1:1, 400 ml). El sólido se recogió y se secó en un horno de vacío a 50 °C durante 16 horas, proporcionando **C96-racémico**. Rendimiento: 55,8 g, 113 mmol, 65 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,85 (s, NH), 7,80 (s, 4H), 6,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,25 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,38 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,77-3,95 (m, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,45 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 1,38 (s, 9H). Tiempo de retención de HPLC 6,05 minutos; columna XBridge C8 (4,6 x 75 mm, 3,5 μm); temperatura de la columna 45 °C; caudal 2,0 ml/minuto; detección UV 210 nm, 230 nm, y 254 nm; fase móvil: disolvente A = ácido metanosulfónico (5 %) en octilsulfonato sódico 10 mmol, disolvente B = acetonitrilo (100 %); gradiente de elución: 0-1,5 minutos de disolvente A (95 %) y disolvente B (5 %), 1,5-8,5 minutos de disolvente A (5 %) y disolvente B (95 %), 8,5-10,0 minutos de disolvente A (5 %) y disolvente B (95 %), 10,01-12,0 minutos de disolvente A (95 %) y disolvente B (5 %); tiempo de realización total 12,0 minutos.

**Etapa 3: Preparación de C97-racémico.** Una solución de **C96-racémico** (15,0 g, 30,3 mmol) en acetato de etilo (150 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con etanolamina (27,3 ml, 454,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se cargó con agua (150 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 150 ml) seguido de cloruro sódico acuoso saturado (75 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el filtrado se concentró hasta un volumen de 38 ml. El filtrado se trató con heptano (152 ml) y el sólido se recogió por filtración. El sólido se lavó con heptano y se secó a 50 °C en un horno de vacío durante una noche, produciendo **C97-racémico** en forma de un sólido. Rendimiento: 9,68 g, 26,5 mmol, 88 %. CLEM *m/z* 967,6 (M-1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,64 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,49 (dd, J = 8,20, 2,3 Hz, 1H), 4,78 (dd, J = 9,37, 5,1 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,45-3,53 (m, 1H), 2,65-2,75 (m, 1H), 2,56-2,64 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,30-1,35 (m, 2H). Tiempo de retención de HPLC 5,1 minutos; columna: columna Agilent Extended C-18 (75 mm x 3 mm, 3,5 μm); temperatura de la columna 45 °C; caudal 1,0 ml/minuto; detección UV 230 nm; fase móvil: disolvente A = acetonitrilo (100 %), disolvente B = acetonitrilo (5 %) en acetato amónico 10 mM; gradiente de elución: 0-1,5 minutos de disolvente B (100 %), 1,5-10,0 minutos de disolvente B (5 %), 10,0-13,0 minutos de disolvente B (100 %); tiempo de realización total 13,0 minutos.

**Etapa 4: Preparación de C97-enantiómero (2R,3S).** Una solución de **C97-racémico** (20,0 g, 54,7 mmol) en acetato de etilo (450 ml) se trató con tierra de diatomeas (5,0 g) y se filtró a través de un embudo cargado con tierra de diatomeas. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo (150 ml). El filtrado se cargó con tierra de diatomeas (20,0 g) y se trató con (-)-ácido L-dibenzoiltartárico (19,6 g, 54,7 mmol). La suspensión se calentó a 60 °C durante 1,5 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo (90 ml). El sólido se recogió y se secó a 50 °C en un horno de vacío durante 17 horas, produciendo **C97-enantiómero (2R,3S)** en forma de un sólido (mezclado con tierra de diatomeas). Rendimiento: 17,3 g, 23,9 mmol, 43,6 %, 97,6 % de ee. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,89-7,91 (m, 4H), 7,59-7,65 (m, 3H), 7,44-7,49 (m, 4H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,85 (dd, J = 9,3, 4,9 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,68-3,70 (m, 1H), 2,92-2,96 (dd, J = 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,85-2,90 (dd, J = 13,6, 6,3 Hz, 1H), 1,36 (s, 9H). Tiempo de retención de HPLC 5,1 minutos; columna: columna Agilent Extended C-18 (75 mm x 3 mm, 3,5 μm); temperatura de la columna 45 °C; caudal 1,0 ml/minuto; detección UV 230 nm; fase móvil: disolvente A = acetonitrilo (100 %), disolvente B = acetonitrilo (5 %) en acetato amónico 10 mM; gradiente de elución: 0-1,5 minutos de disolvente B (100 %), 1,5-10,0 minutos de disolvente B (5 %), 10,0-13,0 minutos de disolvente B (100 %); tiempo de realización total 13,0 minutos. Tiempo de retención de HPLC quiral 9,1 minutos; columna: columna Chiralcel OD-H (250 mm x 4,6 mm); temperatura de la columna 40 °C; caudal 1,0 ml/minuto; detección UV 208 nm; fase móvil: disolvente A = etanol (18 %), disolvente B = heptano (85 %); elución isocrática; tiempo de realización total 20,0 minutos.

**Etapa 5: Preparación de C98-enantiómero (2R,3S).** Una solución de **C97-enantiómero (2R,3S)** (16,7 g, 23,1 mmol) en acetato de etilo (301 ml) se trató con tierra de diatomeas (18,3 g) y fosfato potásico tribásico acuoso al 5 % (182 ml). La suspensión se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, después se filtró al vacío y la torta de filtro se lavó con acetato de etilo (2 x 67 ml). El filtrado se lavó con fosfato potásico tribásico acuoso al 5 % (18 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El sólido se filtró y la torta de filtro se lavó con acetato de etilo (33 ml). El filtrado se concentró hasta un volumen de 42 ml, se añadió lentamente a heptano (251 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración. El sólido se lavó con heptano y se secó a 50 °C en un horno de vacío durante 19 horas, produciendo **C98-enantiómero (2R,3S)** en forma de un sólido. Rendimiento: 6,4 g, 17,5 mmol, 76 %, 98,8 % de ee. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,64 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H),

6,49 (dd, J = 8,20, 2,3 Hz, 1H), 4,78 (dd, J = 9,37, 5,1 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,45-3,53 (m, 1H), 2,65-2,75 (m, 1H), 2,56-2,64 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,30-1,35 (m, 2H). Tiempo de retención de HPLC 5,2 minutos; columna: columna Agilent Extended C-18 (75 mm x 3 mm, 3,5 µm); temperatura de la columna 45 °C; caudal 1,0 ml/minuto; detección UV 230 nm; fase móvil: disolvente A = acetonitrilo (100 %), disolvente B = acetonitrilo (5 %) en acetato amónico 10 mM; gradiente de elución: 0-1,5 minutos de disolvente B (100 %), 1,5-10,0 minutos de disolvente B (5 %), 10,0-13,0 minutos de disolvente B (100 %); tiempo de realización total 13,0 minutos. Tiempo de retención de HPLC quiral 8,7 minutos; columna: columna Chiralcel OD-H (250 mm x 4,6 mm); temperatura de la columna 40 °C; caudal 1,0 ml/minuto; detección UV 208 nm; fase móvil: disolvente A = etanol (18 %), disolvente B = heptano (85 %); elución isocrática; tiempo de realización total 20,0 minutos.

**Etapa 6: Preparación de C99.** Una solución de fosfato potásico tribásico N-hidrato (8,71 g, 41,05 mmol) en agua (32,0 ml) a 22 °C se trató con una suspensión de **C26-sal mesilato** (12,1 g, 27,4 mmol, potencia de c-RMN al 98 %) en diclorometano (100,00 ml). La suspensión se agitó durante 1 hora a 22 °C. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (50,0 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron al vacío y la torta de filtro se lavó con diclorometano (2 x 16 ml). El filtrado (~190 ml, solución de amina) se usó directamente en la siguiente etapa.

Una solución de 1,1'-carbonildiimidazol (6,66 g, 41,0 mmol) en diclorometano (100 ml) a 22 °C en una atmósfera de nitrógeno se trató con la solución de amina que se ha preparado previamente (~190 ml) añadida gota a gota usando un embudo de adición durante 3 horas a 22 °C con agitación. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora a 22 °C y después se trató con **C98-enantiómero (2R,3S)** (10,0 g, 27,4 mmol) seguido de *N,N*-dimetilformamida (23,00 ml). La mezcla de reacción se agitó a 22 °C durante 3 horas y después se calentó a 40 °C durante 12 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y el diclorometano se retiró usando el evaporador rotatorio. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (216,0 ml), se lavó con ácido cítrico acuoso al 10 % (216,0 ml), cloruro sódico acuoso al 5 % (2 x 216,0 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró al vacío. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo (3 x 13 ml) y la solución de acetato de etilo se concentró en el evaporador rotatorio hasta un volumen de (~110,00 ml) proporcionando una suspensión.

La suspensión (~110,00 ml) se calentó a 40 °C y se transfirió a una solución agitada de heptano (22 °C) durante 1 hora, dando una suspensión. La suspensión se agitó durante 1 hora y se filtró al vacío. La torta de filtro se lavó con heptano (3 x 30 ml) y se secó al vacío a 50 °C durante 12 horas, proporcionando **C99** en forma de un sólido. Rendimiento: 18,1 g, 24,9 mmol, 92 %. CLEM *m/z* 728,4 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,09 (s, 1H), 7,62 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,33-7,52 (m, 10H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,44 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,12 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,73 (dd, J = 9,4, 5,2 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,99 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 1,37 (s, 9H).

**Etapa 7: Preparación de C100.** Una solución de **C99** (46,5 g, 63,9 mmol) en acetonitrilo (697 ml) y agua (372 ml) se trató con persulfato potásico (69,1 g, 255,6 mmol) y fosfato potásico dibásico (50,1 g, 287,5 mmol). La mezcla bifásica se calentó a 75 °C y se agitó vigorosamente durante 1,5 horas. El pH se mantuvo entre 6,0-6,5 mediante la adición de fosfato potásico dibásico (~12 g). La mezcla se enfrió a 20 °C, la suspensión se filtró y se lavó con acetonitrilo (50 ml). El filtrado se concentró usando el evaporador rotatorio y se trató con agua (50 ml) seguido de acetato de etilo (200 ml). La suspensión se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se filtró y el sólido se secó al vacío a 40 °C durante una noche. El sólido se suspendió en una mezcla de acetato de etilo y agua (6:1, 390,7 ml) a 20 °C durante 1 hora y después se recogió por filtración. El sólido se secó en un horno de vacío, produciendo **C100**. Rendimiento: 22,1 g, 38,3 mmol, 60 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,17 (s a, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,58 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,29-7,50 (m, 10H), 6,49 (dd, J = 8,0, 6,0 Hz, 1H), 6,08 (dd, J = 5,6, 5,2 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,77 (dd, J = 9,6, 5,0 Hz, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 1,36 (s, 9H). Tiempo de retención de HPLC 6,17 minutos; columna XBridge C8 (4,6 x 75 mm, 3,5 µm); temperatura de la columna 45 °C; caudal 2,0 ml/minuto; detección UV 210 nm, 230 nm y 254 nm; fase móvil: disolvente A = ácido metanosulfónico (5 %) en octilsulfonato sódico 10 mmol, disolvente B = acetonitrilo (100 %); gradiente de elución: 0-1,5 minutos de disolvente A (95 %) y disolvente B (5 %), 1,5-8,5 minutos de disolvente A (5 %) y disolvente B (95 %), 8,5-10,0 minutos de disolvente A (5 %) y disolvente B (95 %), 10,01-12,0 minutos de disolvente A (95 %) y disolvente B (5 %); tiempo de realización total 12,0 minutos.

**Etapa 8: Preparación de C101.** Una solución de ácido trifluoroacético (120 ml, 1550 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se trató con metoxibenceno (30 ml, 269 mmol) y se enfrió a -5 °C. El sólido **C100** (17,9 g, 31,0 mmol) se cargó en una porción a -5 °C y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se canuló con nitrógeno a presión durante 15 minutos a una mezcla agitada de Celite (40,98 g) y metil *terc*-butil éter (550 ml) a 10 °C. La suspensión se agitó a 16 °C durante 30 minutos y después se filtró al vacío. La torta de filtro se aclaró con metil *terc*-butil éter (2 x 100 ml). El sólido se recogió y se suspendió en metil *terc*-butil éter (550 ml) con agitación vigorosa durante 25 minutos. La suspensión se filtró por filtración al vacío y se lavó con metil *terc*-butil éter (2 x 250 ml). El sólido se recogió y se secó en un horno de vacío a 60 °C durante 18 horas, proporcionando **C101** sobre Celite. Rendimiento: 57,6 g total = **C101** + Celite; 16,61 g **C101**, 28,1 mmol, 91 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,75-8,95 (s a, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,30-7,58 (m, 10H), 6,83 (s a, 1H), 6,65 (s a, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,30 (s,

2H), 5,03 (s, 2H), 4,45 (s a, 1H), 4,22 (s a, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,22 (m, 1H).  $^{19}\text{F}$  RMN (376 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -76,0 (s, 3F). Tiempo de retención de HPLC 5,81 minutos; columna XBridge C8 (4,6 x 75 mm, 3,5  $\mu\text{m}$ ); temperatura de la columna 45 °C; caudal 2,0 ml/minuto; detección UV 210 nm, 230 nm, y 254 nm; fase móvil: disolvente A = ácido metanosulfónico (5 %) en octilsulfonato sódico 10 mmol, disolvente B = acetonitrilo (100 %); gradiente de elución: 0-1,5 minutos de disolvente A (95 %) y disolvente B (5 %), 1,5-8,5 minutos de disolvente A (5 %) y disolvente B (95 %), 8,5-10,0 minutos de disolvente A (5 %) y disolvente B (95 %), 10,01-12,0 minutos de disolvente A (95 %) y disolvente B (5 %); tiempo de realización total 12,0 minutos.

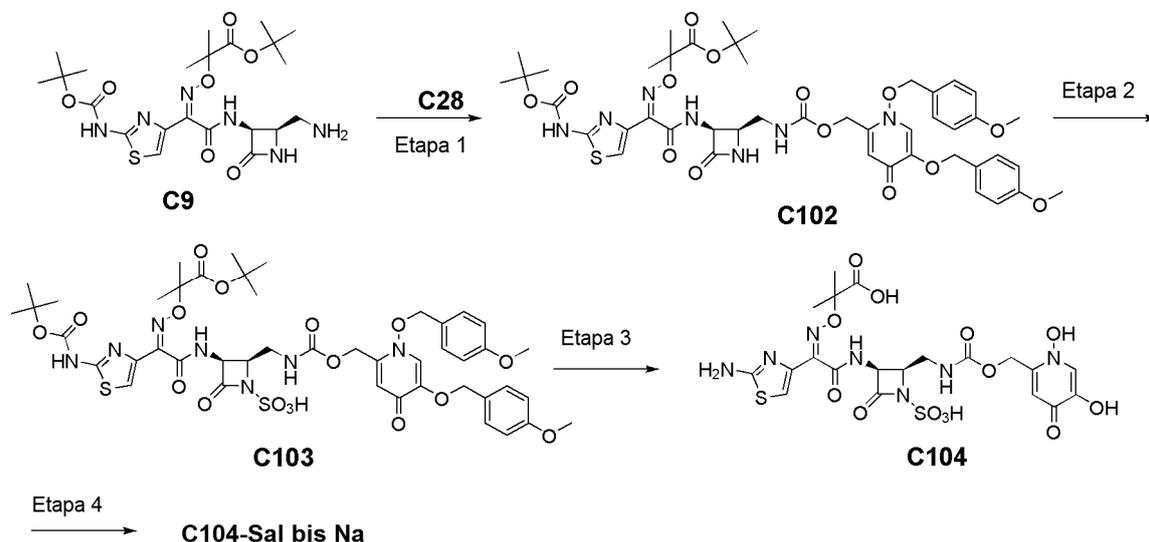
**Etapa 9: Preparación de C90.** Una suspensión de **C101** (67,0 g, actividad al 30 % sobre Celite = 33,9 mmol) en acetonitrilo (281,4 ml) se trató con tamices moleculares 4AE (40,2 g), **C5** (17,9 g, 33,9 mmol), 4-dimetilaminopiridina (10,4 g, 84,9 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C, se filtró al vacío y la torta de filtro se lavó con acetonitrilo (2 x 100 ml). El filtrado se concentró al vacío hasta un volumen de ~50 ml. La solución se diluyó con acetato de etilo (268,0 ml) y se lavó con ácido cítrico acuoso al 10 % (3 x 134 ml) seguido de cloruro sódico acuoso al 5 % (67,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró al vacío. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo (2 x 50 ml) y el filtrado se concentró hasta un volumen de ~60 ml. El filtrado se añadió lentamente a heptano (268 ml) con agitación y la suspensión se agitó a 20 °C durante 1 hora. La suspensión se filtró al vacío y la torta de filtro se lavó con una mezcla de heptano y acetato de etilo (4:1, 2 x 27 ml). El sólido se recogió y se secó al vacío durante 12 horas a 50 °C, proporcionando un sólido. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/2-propanol), las fracciones que tenían producto se combinaron y el volumen se redujo a ~60 ml. Se añadió gota a gota la solución a heptano (268 ml) con agitación. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se filtró y se lavó con heptano y acetato de etilo (4:1, 2 x 27 ml). El sólido se recogió y se secó al vacío durante 12 horas a 50 °C, proporcionando **C90** en forma de un sólido. Rendimiento: 16,8 g, 18,9 mmol, 58 %. CLEM  $m/z$  889,4 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 11,90 (s a, 1H), 9,25 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,40 (s a, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,32-7,47 (m, 8H), 7,28 (s, 1H), 6,65 (s a, 1H), 6,28 (s a, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,18 (dd, J = 8,8, 5 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,16-4,28 (m, 2H), 3,74-3,80 (m, 1H), 3,29-3,41 (m, 1H), 3,13-3,23 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,41 (s, 3H), 1,39 (s a, 12H).

**Etapa 10: Preparación de C91.** Una solución de **C90** (14,5 g, 16,3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (145,0 ml) se trató con complejo de trióxido de azufre y *N,N*-dimetilformamida (25,0 g, 163,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, después se transfirió a una mezcla agitada de cloruro sódico acuoso al 5 % (290 ml) y acetato de etilo (435 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a 18 °C y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (145 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico acuoso al 5 % (3 x 290 ml) seguido de cloruro sódico acuoso saturado (145 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró a través de tierra de diatomeas y la torta de filtro se lavó con acetato de etilo (72 ml). El filtrado se concentró hasta un volumen de 36 ml, se trató con metil *tert*-butil éter (290 ml) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se recogió por filtración, se lavó con metil *tert*-butil éter (58 ml) y se secó a 50 °C durante 2 horas seguido de 20 °C durante 65 horas en un horno de vacío, produciendo **C91** en forma de un sólido. Rendimiento: 15,0 g, 15,4 mmol, 95 %. CLEM  $m/z$  967,6 (M-1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,62 (s a, 1H), 9,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,58-7,61 (m, 2H), 7,38-7,53 (m, 9H), 7,27 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,40 (d a, J = 8,0 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 5,20 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 1H), 4,46 (dd a, mitad del patrón ABX, J = 17,0, 5,0 Hz, 1H), 4,38 (dd a, mitad del patrón ABX, J = 17,0, 6,0 Hz, 1H), 3,92-3,98 (m, 1H), 3,79-3,87 (m, 1H), 3,07-3,17 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,39 (s, 3H), 1,38 (s, 12H).

**Etapa 11: Preparación de C92.** Una solución de **C91** (20,0 g, 20,6 mmol) en diclorometano (400 ml) se concentró a presión reducida (420 mmHg) a 45 °C hasta un volumen de 200 ml. La solución se enfrió a -5 °C y se trató con tricloruro de boro 1 M en diclorometano (206,0 ml, 206,0 mmol) añadido gota a gota durante 40 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 15 °C durante 1 hora con agitación. La suspensión se enfrió a -15 °C y se trató con una mezcla de 2,2,2-trifluoroetanol (69,2 ml) y metil *tert*-butil éter (400 ml), manteniendo la temperatura a -15 °C. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C durante 1 hora. La suspensión se filtró usando nitrógeno a presión y el sólido se lavó con metil *tert*-butil éter (2 x 200 ml). El nitrógeno se pasó sobre el sólido durante 2 horas. El sólido se recogió y se suspendió en metil *tert*-butil éter (400 ml) durante 1 hora con agitación a 18 °C. La suspensión se filtró usando nitrógeno a presión y el sólido se lavó con metil *tert*-butil éter (2 x 200 ml). El nitrógeno se pasó sobre el sólido resultante durante 12 horas. Una porción del producto en bruto se neutralizó con formiato amónico acuoso 1 M a pH 5,5 con una adición mínima de *N,N*-dimetilformamida para evitar la formación de espuma. La solución de alimentación se filtró y se purificó a través de cromatografía de fase inversa (columna C-18; gradiente de acetonitrilo/agua con modificador de ácido fórmico al 0,2 %). Las fracciones que tenían producto se combinaron y se concentraron para retirar el acetonitrilo. La solución se capturó en una columna GC-161 M, se lavó con agua desionizada y se secaron por soplado con nitrógeno a presión. El producto se liberó usando una mezcla de metanol/agua (10: 1) y las fracciones que tenían producto se añadieron a una solución de acetato de etilo (6 volúmenes). El sólido se recogió por filtración, proporcionando **C92** en forma de un sólido. Rendimiento: 5,87 g, 9,28 mmol. CLEM  $m/z$  633,3 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,22 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,26-7,42 (s a, 2H), 7,18-7,25 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,32-6,37 (m, 1H), 5,18 (dd, J = 8,7, 5,7 Hz, 1H), 4,33 (d a, J = 4,6 Hz, 2H), 3,94-4,00 (m, 1H), 3,60-3,68 (m, 1H), 3,19-3,27 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).

## Ejemplo 5

2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-(((1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metoxi]carbonil)amino)metil]-4-oxo-1-sulfonatoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropanoato disódico (**C104-Sal Bis Na**).



5

**Etapa 1: Preparación de C102.** Una solución de **C28** (300 mg, 0,755 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se trató con 1,1'-carbonildiimidazol (379 mg, 2,26 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. La mezcla de reacción de color amarillo se trató con una solución de **C9** (286 mg, 0,543 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml). La mezcla se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente, después se trató con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo/2-propanol), proporcionando **C102** en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 362 mg, 0,381 mmol, 62 %. CLEM  $m/z$  950,4 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ), picos característicos:  $\delta$  9,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,41 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 7,36 (d a, J = 8,8 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,92 (s a, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,38 (s, 9H).

10

15

**Etapa 2: Preparación de C103.** Una solución de **C102** (181 mg, 0,191 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (2,0 ml) se trató con complejo de trióxido de azufre y piridina (302 mg, 1,91 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 6 horas, después se enfrió a 0 °C y se inactivó con agua. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío, produciendo **C103** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 145 mg, 0,14 mmol, 74 %. IQPA  $m/z$  1028,5 (M-1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ), picos característicos:  $\delta$  11,65 (s a, 1H), 9,37 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,49 (d a, J = 8,6 Hz, 2H), 7,43 (d a, J = 8,6 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,01 (d a, J = 8,9 Hz, 2H), 7,00 (d a, J = 8,8 Hz, 2H), 5,43 (s, 2H), 5,20 (dd, J = 8,4, 6 Hz, 1H), 4,01-4,07 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,50-3,58 (m, 1H), 3,29-3,37 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,37 (s, 9H).

20

25

**Etapa 3: Preparación de C104.** Una solución de **C103** (136 mg, 0,132 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml) se trató con tricloruro de boro 1 M en *p*-xilenos (0,92 ml, 0,92 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, se inactivó con agua (0,4 ml) y se transfirió a una solución de metil *tert*-butil éter:heptano (1:2, 12 ml). El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó a través de cromatografía de fase inversa (columna C-18; gradiente de acetonitrilo/agua con modificador de ácido fórmico al 0,1 %), produciendo **C104** en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 43 mg, 0,068 mmol, 51 %. CLEM  $m/z$  634,4 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ), picos característicos:  $\delta$  9,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,04-7,10 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,05-5,30 (m, 3H), 4,00-4,07 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,41 (s, 3H).

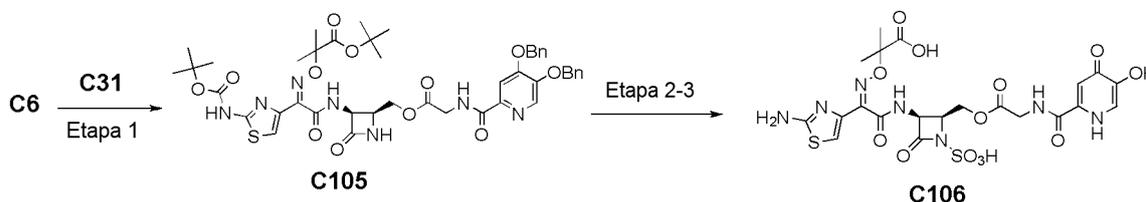
30

35

**Etapa 4: Preparación de C104-Sal Bis Na.** Una suspensión de **C104** (212 mg, 0,33 mmol) en agua (10 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con una solución de bicarbonato sódico (56,4 mg, 0,67 mmol) en agua (2 ml), añadida gota a gota. La mezcla de reacción se enfrió a -70 °C (congelada) y se liofilizó, proporcionando **C104-Sal Bis Na** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 210 mg, 0,31 mmol, 93 %. CLEM  $m/z$  632,5 (M-1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, D $_2$ O)  $\delta$  7,87 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,35 (d, J = 5 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,46-4,52 (m, 1H), 3,71 (dd, mitad del patrón ABX, J = 14,5, 6 Hz, 1H), 3,55 (dd, mitad del patrón ABX, J = 14,5, 6 Hz, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,42 (s, 3H).

## Ejemplo 6

ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((2S,3S)-2-[[N-[(4,5-dihidroxipiridin-2-il)carbonil]glicil]oxi)metil]-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropanoico (C106).



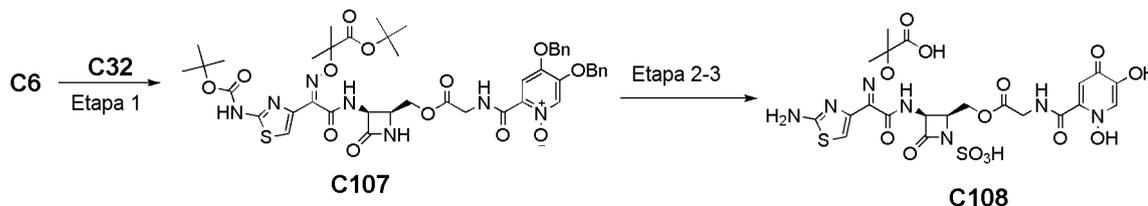
5 **Etapa 1: Preparación de C105.** Una solución de **C31** (0,89 g, 2,27 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) se trató con **C6** (1,00 g, 1,90 mmol), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (0,47 g, 2,27 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,035 g, 0,28 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo del 0 al 100 %), produciendo **C105** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 1,32 g, 1,46 mmol, 77 %.

10 CLEM  $m/z$  903,1 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,76 (s a, 1H), 9,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,90 (dd, J = 6, 6 Hz, 1H), 8,61 (s a, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,31-7,48 (m, 10H), 7,26 (s a, 1H), 5,31-5,34 (m, 4H), 5,27-5,31 (m, 1H), 4,30 (dd, J = 11,6, 3,2 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 11,5, 8,9 Hz, 1H), 4,04-4,08 (m, 2H), 3,97-4,02 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,42 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

15 **Etapas 2-3: Preparación de C106.** Se convirtió **C105** en **C106** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2 y 3. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía de fase inversa (columna C-18; gradiente de acetonitrilo/agua con modificador de ácido fórmico al 0,1 %), produciendo **C106** en forma de un sólido de color blanco. CLEM  $m/z$  644,7 (M-1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,23 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 9,13 (s a, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,26 (dd, J = 8,6, 5,3 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 10,8, 4,6 Hz, 1H), 3,94-4,26 (m, 4H), 1,45 (s, 3H), 1,43 (s, 3H).

## 20 Ejemplo 7

ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((2S,3S)-2-[[N-[(1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)carbonil]glicil]oxi)metil]-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropanoico (C108).



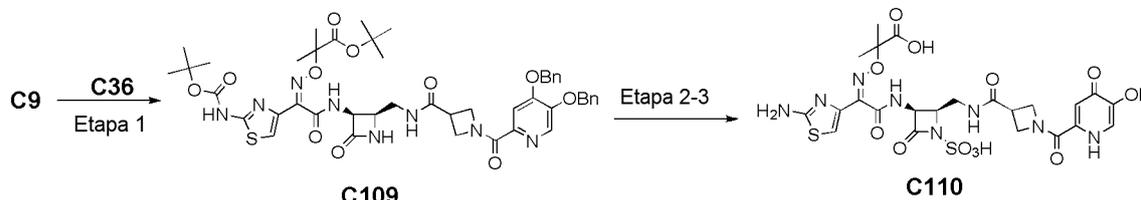
25 **Etapa 1: Preparación de C107.** Una solución de **C32** (2,30 g, 3,40 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (30 ml) se trató con **C6** (1,73 g, 3,28 mmol), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (4,25 g, 11,2 mmol) y bicarbonato sódico (2,70 g, 32,0 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno, durante 5 horas. La mezcla se inactivó con agua (100 ml) y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, produciendo un aceite en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/2-propanol del 0 al 10 %), produciendo **C107** en forma de un sólido de color rojo. Rendimiento: 1,4 g, 1,52 mmol, 75 %. CLEM  $m/z$  919,3 (M+1).

30

35 **Etapas 2-3: Preparación de C108.** Se convirtió **C107** en **C108** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2 y 3. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía de fase inversa (columna C-18; gradiente de acetonitrilo/agua con modificador de ácido fórmico al 0,1 %), produciendo **C108** en forma de un sólido de color blanco. CLEM  $m/z$  660,8 (M-1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,80-11,85 (m, 1H), 10,7-11,0 (s muy a, 1H), 9,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,83 (s a, 1H), 5,26 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 11,5, 4,7 Hz, 1H), 4,14-4,27 (m, 3H), 4,07 (dd, mitad del patrón ABX, J = 18,0, 5,7 Hz, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,43 (s, 3H).

## Ejemplo 8

ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-(((1-[(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)carbonil]azetidín-3-il)carbonil)amino]metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il]amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropanoico (C110).



5

**Etapas 1: Preparación de C109.** Una solución de **C36** (120 mg, 0,287 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se trató con **C9** (160 mg, 0,30 mmol), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (225 mg, 0,58 mmol) y bicarbonato sódico (86 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo del 20 al 100 % y después acetato de etilo/metanol del 0 al 10 %), proporcionando **C109** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 141 mg, 0,152 mmol, 53 %. CLEM *m/z* 927,4 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,73 (s, 1H), 9,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,95 (dd a, J = 5,3, 5,1 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,31-7,47 (m, 10H), 7,28 (s, 1H), 5,29 (s, 4H), 5,14-5,19 (m, 1H), 4,62-4,69 (m, 1H), 4,52-4,59 (m, 1H), 4,01-4,15 (m, 2H), 3,81-3,87 (m, 1H), 3,21-3,41 (m, 3H, asumido; parcialmente oscurecido por pico de agua), 1,44 (s, 9H), 1,42 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,37 (s, 3H).

10

15

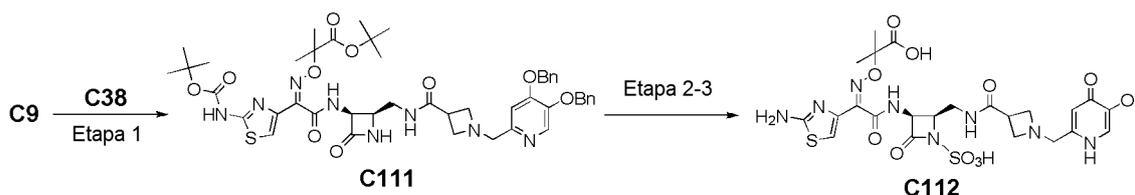
**Etapas 2-3: Preparación de C110.** Se convirtió **C109** en **C110** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2 y 3. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (columna C-18; gradiente de acetonitrilo/agua con modificador de ácido fórmico al 0,1 %), las fracciones se combinaron y el disolvente se retiró. El material se suspendió en acetonitrilo, se sonicó y se filtró, proporcionando **C110** en forma de un sólido de color rosa. CLEM *m/z* 671,5 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73-7,80 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,11-5,19 (m, 1H), 4,47-4,66 (m, 2H), 3,99-4,19 (m, 3H), 3,50-3,60 (m, 1H), 3,29-3,42 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,41 (s, 3H).

20

25

## Ejemplo 9

ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-(((1-[(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil]azetidín-3-il)carbonil)amino]metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il]amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropanoico (C112).



30

**Etapas 1: Preparación de C111.** Una solución de **C38** (123 mg, 0,304 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se trató con **C9** (192 mg, 0,365 mmol), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (238 mg, 0,61 mmol) y bicarbonato sódico (91 mg, 1,1 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo del 20 al 100 % seguido de acetato de etilo/metanol del 0 al 10 %), proporcionando **C111** en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 167 mg, 0,18 mmol, 60 %. CLEM *m/z* 913,5 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,76 (s, 1H), 9,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05-8,12 (s, 1H), 7,30-7,49 (m, 10H), 7,28 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 5,16-5,21 (m, 1H), 4,28-4,44 (m, 2H), 3,95-4,21 (m, 4H), 3,82-3,88 (m, 1H), 3,41-3,51 (m, 1H), 2,81-2,96 (m, 2H), 1,35-1,48 (m, 24H).

35

40

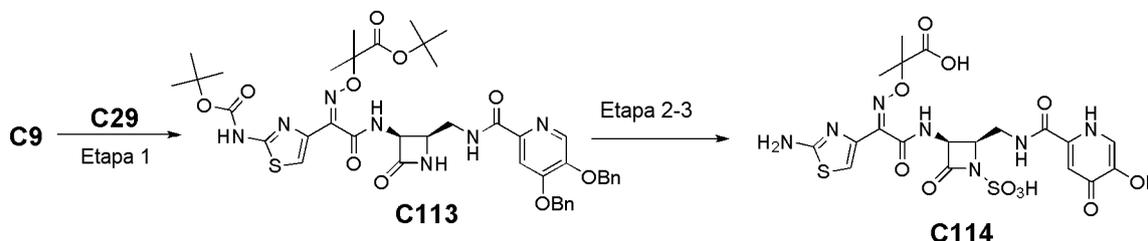
**Etapas 2-3: Preparación de C112.** Se convirtió **C111** en **C112** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2 y 3. El material en bruto se purificó a través de cromatografía de fase inversa (columna C-18; acetonitrilo/agua con modificador de ácido fórmico al 0,1 %), proporcionando **C112** en forma de un sólido de color amarillo. CLEM *m/z* 655,5 (M-1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), picos característicos: δ 9,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86-7,91 (m, 1H), 7,23 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,10 (dd, J = 8,2, 5,9 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 1,38

45

(s, 3H), 1,35 (s, 3H).

### Ejemplo 10

ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-(((5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)carbonil]amino)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il]amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropanoico (C114).



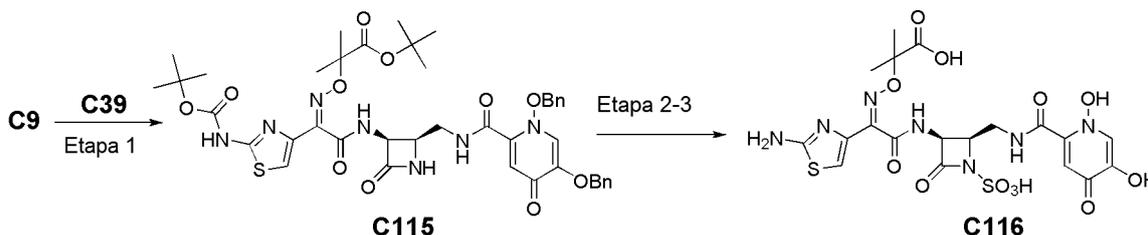
5

**Etapas 1: Preparación de C113.** A una solución de **C29** (100 mg, 0,298 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió **C9** (188 mg, 0,358 mmol), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (234 mg, 0,60 mmol) y bicarbonato sódico (90 mg, 1,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo del 50 al 100 %), proporcionando **C113** en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 277 mg, 0,33 mmol, 74 %. CLEM *m/z* 844,4 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,80 (s a, 1H), 9,37 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,59 (dd a, J = 6, 6 Hz, 1H), 8,40 (s a, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,31-7,49 (m, 10H), 7,27 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 5,15-5,19 (m, 1H), 3,89-3,95 (m, 1H), 3,42-3,58 (m, 2H), 1,36-1,47 (m, 24H).

**Etapas 2-3: Preparación de C114.** Se convirtió **C113** en **C114** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2 y 3. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (columna C-18; acetonitrilo/agua con modificador de ácido fórmico al 0,5 %). Las fracciones se combinaron y el disolvente se retiró. El material se suspendió en acetonitrilo, se sonicó y se filtró, proporcionando **C114** en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,85-8,92 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,23 (dd, J = 8,4, 5,7 Hz, 1H), 4,10-4,17 (m, 1H), 3,76-3,84 (m, 1H), 3,47-3,56 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,43 (s, 3H).

### Ejemplo 11

ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-(((1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)carbonil]amino)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il]amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropanoico, sal disódica (C116).



**Etapas 1: Preparación de C115.** Una suspensión de **C39** (3,99 g, 10,2 mmol) en dimetilsulfóxido (50 ml) se trató con *N*-hidroxisuccinimida (1,30 g, 11,3 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (3,14 g, 16,4 mmol) y clorhidrato de piridina (1,30 g, 11,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con **C9** (3,6 g, 6,84 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla se le añadió agua y la agitación continuó durante 5 minutos. La suspensión resultante se filtró al vacío. Los sólidos recogidos se lavaron con agua (3 x). El sólido se disolvió en acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 N, bicarbonato sódico (acuoso saturado) y agua, respectivamente. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, dando un volumen mínimo. La solución se añadió a heptano y la mezcla se concentró a presión reducida, proporcionando un sólido. El sólido se suspendió en éter dietílico (75 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió heptano y la suspensión fina se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró al vacío y los sólidos se lavaron con éter dietílico/heptano (1:1, 100 ml). Los sólidos resultantes se secaron al vacío, proporcionando **C115** en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 4,32 g, 5,02 mmol, 74 %. CLEM *m/z* 860,6 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,

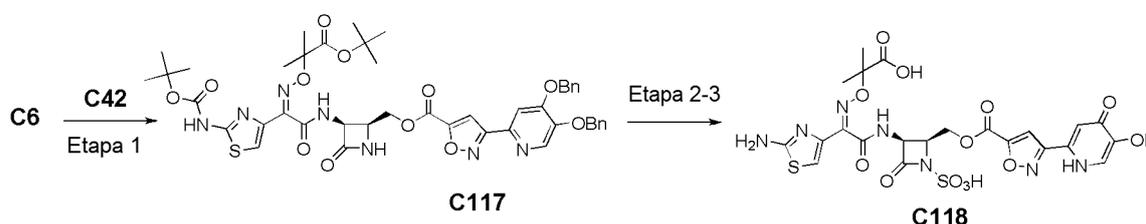
40

CD<sub>3</sub>OD) δ 7,80 (s, 1H), 7,31-7,45 (m, 11H), 6,49 (s, 1H), 5,34 (AB cuadruplete,  $J_{AB}=9,4$  Hz,  $\Delta\nu_{AB}=13,3$  Hz, 2H), 5,25 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 5,01 (s a, 2H), 4,00 (ddd,  $J = 8,5, 4,8, 4,7$  Hz, 1H), 3,71 (dd,  $J = 14,2, 4,5$  Hz, 1H), 3,58 (dd,  $J = 14,2, 8,3$  Hz, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,48 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

5 **Etapas 2-3: Preparación de C116-Sal Bis Na.** Se convirtió **C115** en **C116** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2 y 3. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía de fase inversa (columna C18 en sistema de disolvente de acetonitrilo:agua con modificador de ácido fórmico al 0,1 %), proporcionando un sólido de color blanquecino (240,8 mg). El sólido se suspendió en agua desionizada (10 ml) y se enfrió a 0 °C. A esta mezcla se le añadió bicarbonato sódico (2 equivalentes) y la solución resultante se liofilizó, proporcionando **C116-Sal Bis Na**. CLEM  $m/z$  602,4 (M-1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7,66 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,45 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 4,58 (ddd,  $J = 6,0, 5,8, 5,8$  Hz, 1H), 3,96 (dd, mitad del patrón ABX,  $J = 14,6, 5,7$  Hz, 1H), 3,89 (dd, mitad del patrón ABX,  $J = 14,5, 6,2$  Hz, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,44 (s, 3H).

### Ejemplo 12

ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((2S,3S)-2-(((3-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)isoxazol-5-il)carbonil)oxi)metil]-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropanoico (**C118**).



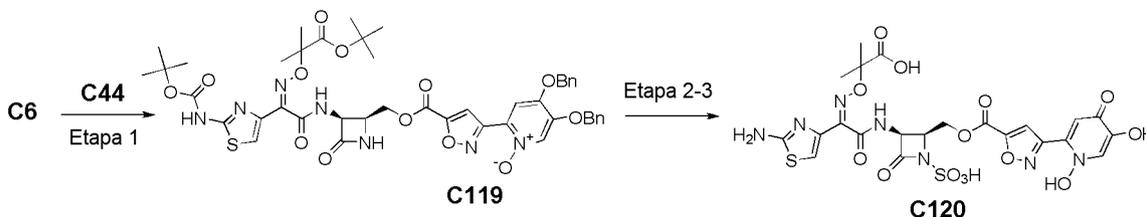
15 **Etapas 2-3: Preparación de C118.** Se convirtió **C117** en **C118** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2 y 3. El sólido se recogió y se purificó a través de cromatografía de fase inversa (columna C-18; gradiente de acetonitrilo/agua con modificador de ácido fórmico al 0,1 %), produciendo **C118** en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM  $m/z$  654,8 (M-1). RMN <sup>1</sup>H δ (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), picos característicos: δ 9,27-9,38 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,26-5,38 (m, 1H), 4,65-4,76 (m, 1H), 4,47-4,58 (m, 1H), 4,27-4,36 (m, 1H), 1,34-1,46 (s a, 6H).

20 **Etapas 2-3: Preparación de C117.** Una solución de **C42** (240 mg, 0,596 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2,5 ml) se trató con **C6** (314 mg, 0,596 mmol). La mezcla de reacción se trató con hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (680 mg, 1,79 mmol) seguido de bicarbonato sódico (451 mg, 5,36 mmol). La solución se agitó a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. La mezcla de reacción se trató con agua (16 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo del 30 al 80 %), produciendo **C117** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 240 mg, 0,26 mmol, 44 %. CLEM  $m/z$  913,3 (M+1).

25 **Etapas 2-3: Preparación de C118.** Se convirtió **C117** en **C118** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2 y 3. El sólido se recogió y se purificó a través de cromatografía de fase inversa (columna C-18; gradiente de acetonitrilo/agua con modificador de ácido fórmico al 0,1 %), produciendo **C118** en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM  $m/z$  654,8 (M-1). RMN <sup>1</sup>H δ (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), picos característicos: δ 9,27-9,38 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,26-5,38 (m, 1H), 4,65-4,76 (m, 1H), 4,47-4,58 (m, 1H), 4,27-4,36 (m, 1H), 1,34-1,46 (s a, 6H).

### Ejemplo 13

30 ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((2S,3S)-2-(((3-(1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)isoxazol-5-il)carbonil)oxi)metil]-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropanoico (**C120**).



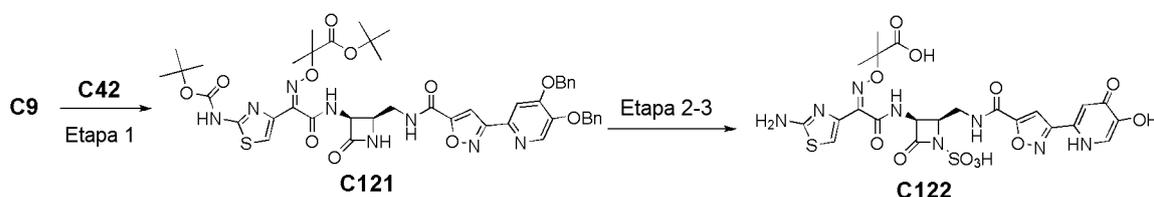
35 **Etapas 2-3: Preparación de C119.** Una solución de **C44** (300 mg, 0,716 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (8 ml) se trató con **C6** (378 mg, 0,716 mmol). A la mezcla de reacción se le añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (817 mg, 2,15 mmol) seguido de bicarbonato sódico (541 mg, 6,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. La solución se trató con agua (16 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron, después se enfriaron a 0 °C y se trataron con agua gota a gota, dando un precipitado. El sólido se recogió por filtración, proporcionando **C119** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 345 mg, 0,371 mmol, 51 %. CLEM  $m/z$  929,4 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,77 (s a, 1H),

9,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,74 (s a, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,33-7,48 (m, 10H), 7,27 (s, 1H), 5,33-5,37 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,57 (dd, J = 11,5, 3,5 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 11,3, 9,5 Hz, 1H), 4,13-4,19 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,45 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

5 **Etapas 2-3: Preparación de C120.** Se convirtió **C119** en **C120** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2 y 3. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía de fase inversa (columna C-18; gradiente de acetonitrilo/agua con modificador de ácido fórmico al 0,1 %), produciendo **120** en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM  $m/z$  672,1 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,25 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,34 (dd, J = 8,7, 5,6 Hz, 1H), 4,75 (dd, J = 11,5, 5,3 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 11,5, 6,3 Hz, 1H), 4,29-4,34 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

## 10 Ejemplo 14

**ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-(((3-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)isoxazol-5-il)carbonil)amino)metil]-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropanoico (C122).**

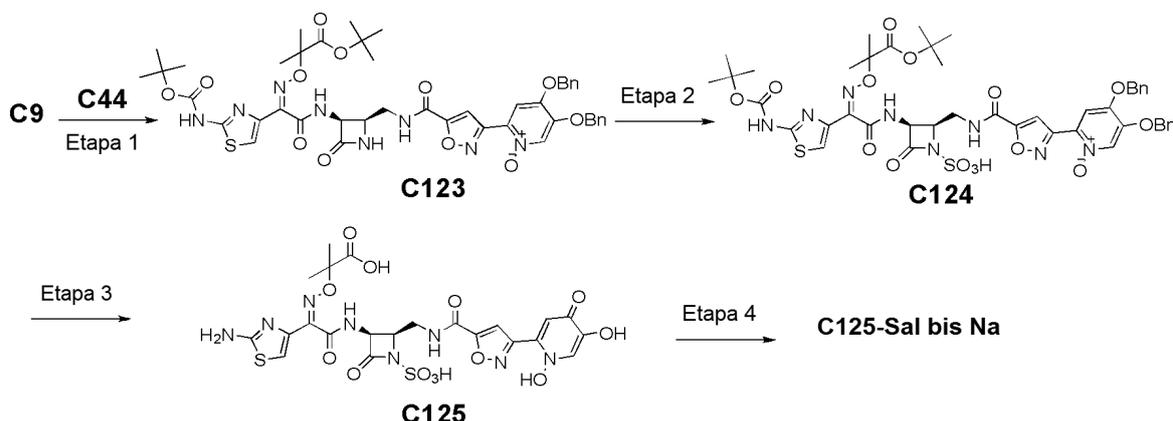


15 **Etapas 1: Preparación de C121.** Una solución de **C42** (237 mg, 0,590 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se trató con **C9** (311 mg, 0,590 mmol). La mezcla de reacción se trató con hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (673 mg, 1,77 mmol) seguido de bicarbonato sódico (446 mg, 5,31 mmol). La solución se agitó a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo del 30 al 80 %), produciendo **C121** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 300 mg, 0,33 mmol, 55 %. CLEM  $m/z$  912,3 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,78 (s a, 1H), 9,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,94 (dd a, J = 6, 5 Hz, 1H), 8,45 (s a, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,32-7,51 (m, 10H), 7,29 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 5,19-5,25 (m, 1H), 3,96-4,02 (m, 1H), 3,43-3,57 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,44 (s, 3H), 1,38 (s, 12H).

20 **Etapas 2-3: Preparación de C122.** Se convirtió **C121** en **C122** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2 y 3. El sólido se recogió y se purificó a través de cromatografía de fase inversa (columna C-18; gradiente de acetonitrilo/agua con modificador de ácido fórmico al 0,1 %), produciendo **C122** en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM  $m/z$  655,1 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ), picos característicos  $\delta$  9,39 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,82 (s a, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,25 (dd, J = 8,3, 5,8 Hz, 1H), 4,15-4,22 (m, 1H), 3,77-3,85 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,44 (s, 3H).

## Ejemplo 15

30 **ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-(((3-(1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)isoxazol-5-il)carbonil)amino)metil]-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropanoico, sal bis sódica (C125-Sal Bis Na).**



**Etapa 1: Preparación de C123.** Una solución de **C9** (11 g, 20,89 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (75 ml) se trató con **C44** (7,5 g, 17,92 mmol). Se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (21,1 g, 53,8 mmol) seguido de bicarbonato sódico (13,6 g, 161 mmol). La mezcla de reacción heterogénea se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se enfrió a 0 °C y se diluyó con agua (115 ml). La reacción se convirtió en una suspensión espesa tras la adición de agua. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se diluyó adicionalmente con agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron una vez con una solución de salmuera, después dos veces con agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, proporcionando ~19 g del sólido en bruto. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de acetato de etilo y se pasó a través de un lecho de 500 g de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo (4-5 l) y después el producto deseado se eluyó (5 l, 2-propanol al 10 % en acetato de etilo), proporcionando **C123** en forma de un sólido de color pardo rojizo. Rendimiento: 12,03 g, 12,97 mmol, 72 %. CLEM *m/z* 927,3 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,78 (s a, 1H), 9,42 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 9,06 (dd a, J = 6, 5 Hz, 1H), 8,47 (s a, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,33-7,48 (m, 10H), 7,28 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 5,23 (ddd, J = 8,6, 5,3, 1 Hz, 1H), 3,97-4,02 (m, 1H), 3,43-3,57 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,44 (s, 3H), 1,39 (s, 12H).

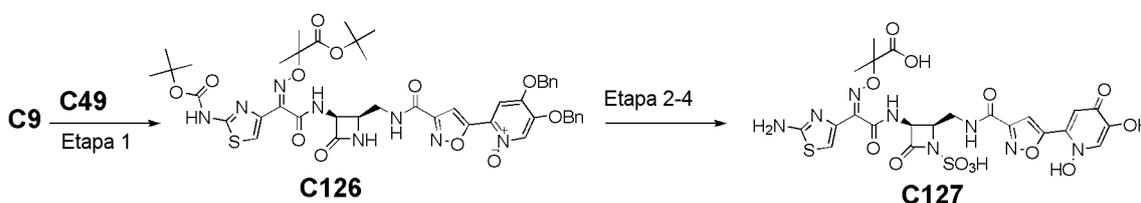
**Etapa 2: Preparación de C124.** Una solución de **C123** (11,1 g, 11,97 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (65 ml) se trató con complejo de trióxido de azufre y *N,N*-dimetilformamida (18,3 g, 120 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se enfrió a 0 °C en un baño de hielo-agua. La reacción se diluyó con un gran exceso de agua, y la fase acuosa se extrajo (2 x) con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron tres veces con agua y se concentraron, proporcionando 11,32 g de material en bruto. El residuo se suspendió en éter dietílico (350 ml) y se agitó durante 35 minutos. La mezcla se filtró para aislar los sólidos. La torta de filtro se suspendió de nuevo en éter dietílico, los sólidos se molieron en un polvo fino y se filtraron para aislar los sólidos. La torta de filtro se lavó con éter dietílico, y el sólido se secó al vacío, proporcionando **C124** en forma de un sólido de color castaño. Rendimiento: 10,31 g, 10,2 mmol, 85 %. CLEM *m/z* 1005,6 (M-1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,68 (s a, 1H), 9,41 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,79-8,83 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,32-7,49 (m, 10H), 7,28 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 5,26 (dd, J = 8,7, 5,6 Hz, asumido, 1H; parcialmente oscurecido por una señal adyacente), 4,16-4,21 (m, 1H), 3,83-3,90 (m, 1 H), 3,42-3,50 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,44 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

**Etapa 3: Preparación de C125.** Una solución de **C124** (10,64 g, 10,565 mmol) en diclorometano (250 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con tricloruro de boro 1 M en diclorometano (74,0 ml, 74,0 mmol) añadido gota a gota durante 30 minutos. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después se trató con 2,2,2-trifluoroetanol (77 ml, 1060 mmol). Se añadió una mezcla de metil *tert*-butil éter:heptano (1:2, 450 ml). La suspensión se agitó a 0 °C durante 10 minutos y después se filtró para aislar los sólidos. La torta de filtro se lavó con más cantidad de heptano. La torta de filtro sólida se trituró con éter dietílico y la mezcla se filtró para aislar los sólidos. La torta de filtro se secó, proporcionando en producto en bruto (8,45 g). El producto en bruto se purificó a través de cromatografía de fase inversa (columna C-18; gradiente de acetonitrilo/agua con modificador de ácido fórmico al 0,1 %). El producto deseado se liofilizó, produciendo un sólido de color castaño claro. El sólido se suspendió en acetonitrilo y se recogió por filtración, proporcionando **C125** en forma de un sólido de color castaño. Rendimiento: 3,05 g, 4,55 mmol, 43 %. CLEM *m/z* 669,4 (M-1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,81-8,85 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,25 (dd, J = 8,6, 5,7 Hz, 1H), 4,15-4,21 (m, 1H), 3,76-3,84 (m, 1H), 3,46-3,54 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,43 (s, 3H).

**Etapa 4: Preparación de C125-Sal Bis Na.** Una suspensión de **C125** (2,0 g, 2,98 mmol) en agua (40 ml) se sonizó y después se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente gota a gota una solución de bicarbonato sódico (504 mg, 5,96 mmol) en agua (10 ml) durante 2 minutos. La mezcla de reacción se liofilizó, proporcionando **C125-Sal Bis Na** en forma de un sólido de color castaño. Rendimiento: 2,07 g, 2,90 mmol, 97 %. CLEM *m/z* 669,6 (M-1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7,90 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,42 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,65 (ddd, J = 6, 6, 6 Hz, 1H), 3,93 (dd, mitad del patrón ABX, J = 14,2, 7,1 Hz, 1H), 3,83 (dd, mitad del patrón ABX, J = 14,4, 5,9 Hz, 1H), 1,45 (s, 6H).

#### Ejemplo 16

**ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-[[[(1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)isoxazol-3-il]carbonil]amino)metil]-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il]amino)-2-oxoetileno]amino)oxi)-2-metilpropanoico (C127).**

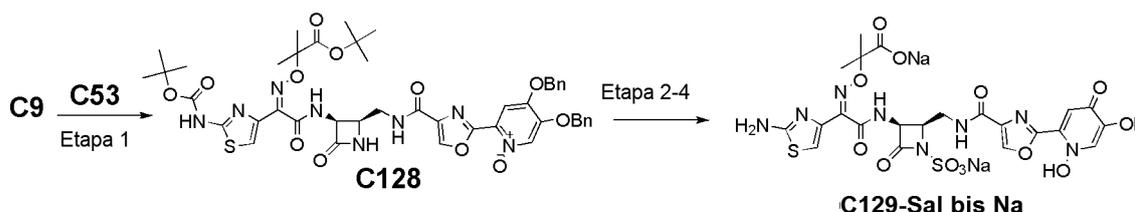


**Etapas 1:** Preparación de **C126**. Se añadieron secuencialmente hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,221 g, 0,58 mmol) y bicarbonato sódico (0,122 g, 1,45 mmol) a una solución de **C9** (0,153 g, 0,29 mmol) y **C49** (0,125 g, 0,299 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4,0 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con acetato de etilo y agua y después las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo de nuevo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó dos veces con agua y una vez con una solución de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/2-propanol), produciendo **C126** en forma de un sólido. Rendimiento: 0,093 g, 0,100 mmol, 35 %. CLEM *m/z* 927,2 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,77 (s a, 1H), 9,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,87 (dd a, J = 6, 5 Hz, 1H), 8,45 (s a, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,34-7,50 (m, 10H), 7,28 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 5,20-5,25 (m, 1H), 3,97-4,02 (m, 1H), 3,44-3,61 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,44 (s, 3H), 1,39 (s, 12H).

**Etapas 2-4:** Preparación de **C127**. Se convirtió **C126** en **C127** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapa 2 y el Ejemplo 2, Etapas 2 y 3. El **C127** en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (columna C-18; acetonitrilo/agua con modificador de ácido fórmico al 0,1 %) para dar **C127** en forma de un sólido. CLEM *m/z* 671,0 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,63-8,67 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,24 (dd, J = 8,4, 5,9 Hz, 1H), 4,12-4,18 (m, 1H), 3,82-3,91 (m, 1H), 3,44-3,52 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,45 (s, 3H).

### Ejemplo 17

ácido 2-(((1*Z*)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((2*R*,3*S*)-2-(((2-(1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)-1,3-oxazol-4-il]carbonil]amino)metil]-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il]amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropanoico, sal bis sódica (**C129-Sal Bis Na**).

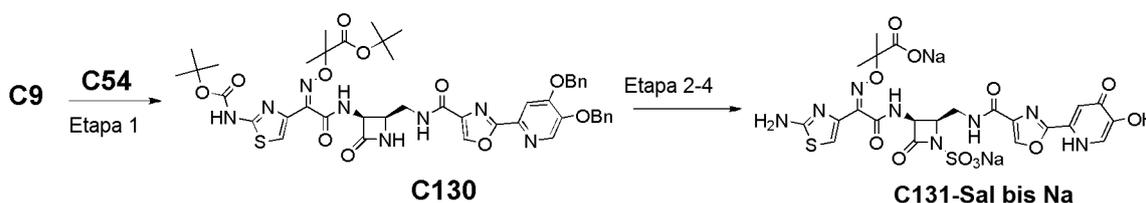


**Etapas 1:** Preparación de **C128**. A una suspensión de **C53** (1,21 g, 2,89 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió **C9** (1,52 g, 2,89 mmol) seguido de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,55 g, 2,89 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso al 10 % (20 ml), ácido clorhídrico acuoso al 10 % (20 ml) y una solución de salmuera (20 ml). Después, la fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró, dando el material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/2-propanol del 2 al 10 %), produciendo **C128** en forma de un sólido. Rendimiento: 1,23 g, 1,33 mmol, 46 %. CLEM *m/z* 927,3 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,74 (s a, 1H), 9,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,44 (s a, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,30 (dd a, J = 6, 5 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,31-7,46 (m, 10H), 7,26 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,14-5,22 (m, 3H), 3,90-3,96 (m, 1H), 3,57-3,66 (m, 1H), 3,38-3,45 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,42 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,36 (s, 3H).

**Etapas 2-4:** Preparación de **C129-Sal Bis Na**. Se convirtió **C128** en **C129-Sal Bis Na** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2-4. El **C129** en bruto se purificó a través de cromatografía de fase inversa (columna C-18; gradiente de acetonitrilo/agua). La liofilización proporcionó **C129-Sal Bis Na** en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8,48 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,44 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,59-4,66 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por pico de disolvente), 4,01 (dd, J = 14, 6 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 14, 7 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,44 (s, 3H).

### Ejemplo 18

ácido 2-(((1*Z*)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((2*R*,3*S*)-2-(((2-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)-1,3-oxazol-4-il]carbonil]amino)metil]-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il]amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropanoico, sal bis sódica (**C131-Sal Bis Na**).

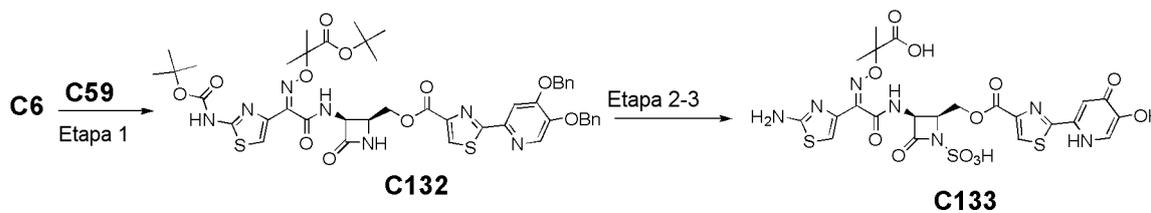


**Etapa 1: Preparación de C130.** Una solución de **C54** (78,9 mg, 0,196 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se trató con bicarbonato sódico (82,3 mg, 0,980 mmol), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (149 mg, 0,392 mmol) seguido de **C9** (103 mg, 0,196 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La fase orgánica se lavó con una solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, dando el material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/2-propanol del 2 al 10 %), proporcionando **C130** en forma de un sólido. Rendimiento: 0,11 g, 0,12 mmol, 62 %. CLEM *m/z* 911,4 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,73 (s a, 1H), 9,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,44 (s a, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,32 (dd a, J = 6, 6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,31-7,48 (m, 10H), 7,28 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 5,20 (ddd a, J = 8, 5, 1 Hz, 1H), 3,92-3,97 (m, 1H), 3,56-3,65 (m, 1H), 3,42 (ddd, J = 14, 5, 4 Hz, 1H), 1,43 (s, 12H), 1,37 (s, 12H).

**Etapas 2-4: Preparación de C131- Sal Bis Na.** Se convirtió **C130** en **C131-Sal Bis Na** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2-4. El **C131** en bruto se purificó a través de cromatografía de fase inversa (columna C-18; gradiente de acetonitrilo/agua con modificador de ácido fórmico al 0,1 %). La liofilización proporcionó **C131-Sal Bis Na** en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8,47 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,41 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,61 (ddd, J = 6, 6, 6 Hz, 1H), 3,94 (dd, mitad del patrón ABX, J = 14,4, 6,7 Hz, 1H), 3,84 (dd, mitad del patrón ABX, J = 14,4, 6,0 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,44 (s, 3H).

### Ejemplo 19

**ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((2S,3S)-2-(((2-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)-1,3-tiazol-4-il)carbonil)oxi)metil]-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropanoico (C133).**

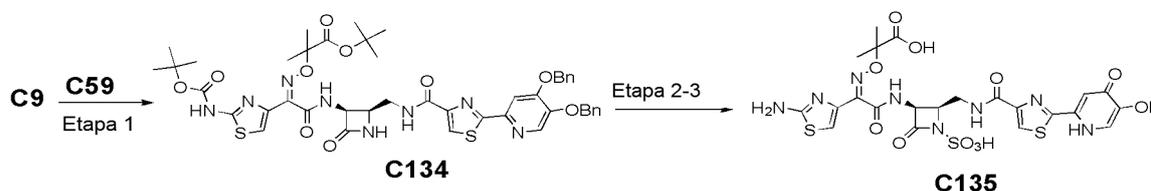


**Etapa 1: Preparación de C132.** Una solución de **C59** (150 mg, 0,34 mmol) en diclorometano (7 ml) a 0 °C se trató con **C6** (181 mg, 0,34 mmol) seguido de trietilamina (0,14 ml, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche con calentamiento gradual a temperatura ambiente. La solución se concentró al vacío, el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua (3 x 10 ml), una solución acuosa de bicarbonato sódico y una solución de salmuera (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, proporcionando el material en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo del 0 al 100 %), proporcionando **C132** en forma de una espuma de color amarillo clara. Rendimiento: 125 mg, 0,13 mmol, 39 %. CLEM *m/z* 928,4 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,79 (s a, 1H), 9,34 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,66 (s a, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,31-7,56 (m, 10H), 7,28 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 5,35-5,39 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,50 (dd, mitad del patrón ABX, J = 11,6, 4,2 Hz, 1H), 4,40 (dd, mitad del patrón ABX, J = 11,6, 8,0 Hz, 1H), 4,11-4,16 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,43 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).

**Etapas 2-3: Preparación de C133.** Se convirtió **C132** en **C133** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2 y 3. El material en bruto se purificó a través de cromatografía de fase inversa (columna C-18; gradiente de acetonitrilo/agua con modificador de ácido fórmico al 0,1 %), produciendo **C133** en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM *m/z* 672,0 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,36 (dd, J = 8,6, 5,5 Hz, 1H), 4,74 (dd, J = 11,1, 4,5 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 11,1, 7,5 Hz, 1H), 4,25-4,31 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).

### Ejemplo 20

**ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-(((2-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)-1,3-tiazol-4-il)carbonil)amino)metil]-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropanoico (C135).**

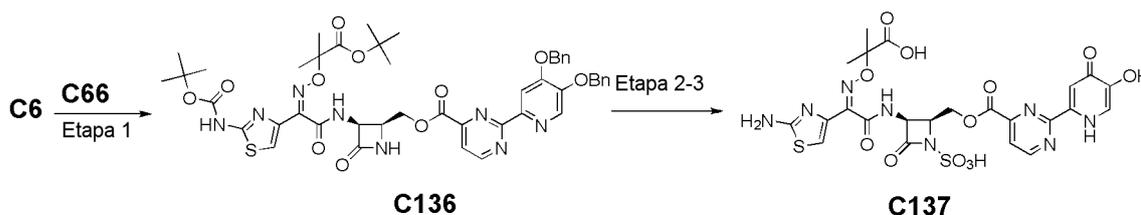


**Etapas 1:** Preparación de **C134**. Una solución de **C59** (185 mg, 0,423 mmol) en diclorometano (7 ml) a 0 °C se trató con **C9** (223 mg, 0,423 mmol) seguido de trietilamina (0,177 ml, 1,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche con calentamiento gradual a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua (3 x 10 ml), una solución acuosa de bicarbonato sódico y una solución de salmuera (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, dando el producto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, dando **C134** en forma de una espuma de color amarillo claro. Rendimiento: 123 mg, 0,132 mmol, 31 %. CLEM  $m/z$  927,5 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,66 (s a, 1H), 9,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,47 (s a, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,24-8,29 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,26-7,44 (m, 10H), 7,24 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,15-5,19 (m, 1H), 5,13 (AB cuadruplete,  $J_{AB}=11,4$ ,  $\Delta\nu_{AB}=40,9$  Hz, 2H), 3,81-3,91 (m, 2H), 3,24-3,31 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,34 (s, 3H), 1,30 (s, 9H), 1,26 (s, 3H).

**Etapas 2-3:** Preparación de **C135**. Se convirtió **C134** en **C135** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2 y 3. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (columna C-18; acetonitrilo/agua con modificador de ácido fórmico al 0,1 %), dando **C135** en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM  $m/z$  672 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,70-8,74 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,26 (dd, J = 8,6, 5,7 Hz, 1H), 4,07-4,12 (m, 1H), 3,97-4,05 (m, 1H), 3,34-3,43 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,45 (s, 3H).

### Ejemplo 21

ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((2S,3S)-2-[[[2-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)pirimidin-4-il]carbonil]oxi)metil]-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropanoico (**C137**).

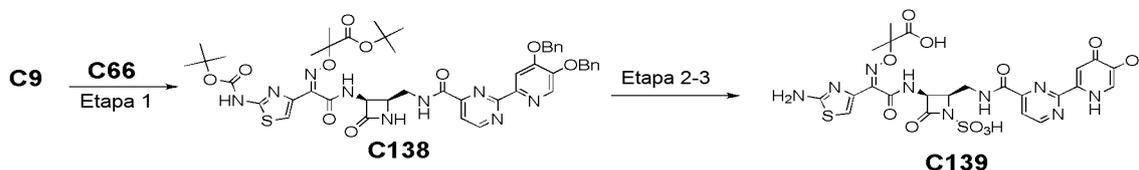


**Etapas 1:** Preparación de **C136**. Una solución de **C66** (140 mg, 0,34 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2,5 ml) se trató con hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (248 mg, 0,63 mmol), **C6** (169 mg, 0,32 mmol) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,17 ml, 0,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se trató con diclorometano (10 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado al 50 % (5 ml), y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 5 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, proporcionando el producto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (heptano/diclorometano: acetato de etilo (90:10)), proporcionando **C136**. Rendimiento: 132 mg, 0,14 mmol, 45 %. CLEM  $m/z$  923,8 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,78 (s a, 1H), 9,35 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 9,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,67 (s a, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,04 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,47-7,52 (m, 4H), 7,38-7,43 (m, 4H), 7,32-7,37 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 5,41 (ddd a, J = 9, 5, 1 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,60 (dd, J = 11,7, 3,6 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 11,6, 7,9 Hz, 1H), 4,18-4,22 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,39 (s, 6H), 1,36 (s, 9H).

**Etapas 2-3:** Preparación de **C137**. Se convirtió **C136** en **C137** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2 y 3. El material en bruto se purificó a través de cromatografía de fase inversa (columna C-18; gradiente de acetonitrilo/agua con modificador de ácido fórmico al 0,1 %), produciendo **C137** en forma de un sólido. CLEM  $m/z$  667,4 (M+1). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,29-9,34 (m, 2H), 8,29 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,93 (s a, 2H), 7,14-7,41 (s a, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,34 (dd, J = 8,3, 5,7 Hz, 1H), 4,75 (dd, J = 11,7, 6,4 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 11,5, 5,0 Hz, 1H), 4,35-4,40 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).

### Ejemplo 22

ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((2R,3S)-2-[[[2-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)pirimidin-4-il]carbonil]amino)metil]-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropanoico (**C139**).

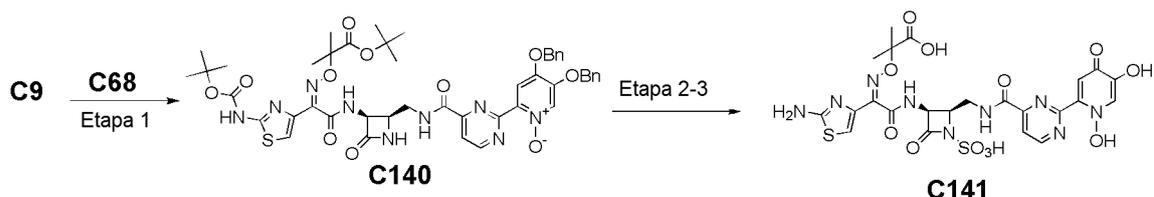


**Etapas 1:** Preparación de **C138**. Una solución de **C66** (210 mg, 0,508 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se trató con hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (399 mg, 1,05 mmol) y **C9** (283 mg, 0,537 mmol) seguido de bicarbonato sódico sólido (153 mg, 1,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se trató con diclorometano (20 ml) y agua (5 ml), y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con diclorometano (2 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 5 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, proporcionando el producto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (heptano/diclorometano/acetato de etilo, seguido de acetato de etilo/isopropanol), proporcionando **C138**. Rendimiento: 170 mg, 0,18 mmol, 36 %. CLEM *m/z* 922,8 (*M*+1). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,69 (s a, 1H), 9,56 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 9,16 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,87 (dd, *J* = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 8,49 (s a, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,29-7,47 (m, 10H), 7,25 (s, 1H), 5,34 (AB cuadruplete, *J*<sub>AB</sub>=12,1 Hz, Δ<sub>AB</sub>=20,8 Hz, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,19 (ddd, *J* = 7,7, 4,9, 1,6 Hz, 1H), 4,00 (ddd, *J* = 7,8, 5,1, 4,9 Hz, 1H), 3,76-3,83 (m, 1H), 3,48 (ddd, *J* = 13,9, 4,6, 4,6 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,38 (s, 3H), 1,34 (s, 9H), 1,32 (s, 3H).

**Etapas 2-3:** Preparación de **C139**. Se convirtió **C138** en **C139** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2 y 3. El material en bruto se purificó a través de cromatografía de fase inversa (columna C-18; acetonitrilo/agua con modificador de ácido fórmico al 0,1 %), produciendo **C139** en forma de un sólido. CLEM *m/z* 666,4 (*M*+1). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,61-9,69 (m, 1H), 9,52-9,60 (m, 1H), 9,24-9,31 (m, 1H), 8,06-8,16 (m, 1H), 7,93 (s a, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,24-7,42 (s a, 2H), 6,79 (s a, 1H), 5,26-5,34 (m, 1H), 4,16-4,24 (m, 1H), 3,84-3,93 (m, 1H), 3,57-3,67 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).

### Ejemplo 23

ácido 2-(((1*Z*)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((2-(1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)pirimidin-4-il]carbonil]amino)metil]-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il]amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropanoico (**C141**).

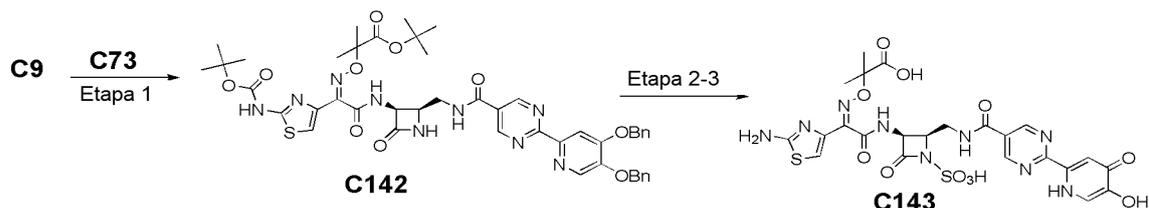


**Etapas 1:** Preparación de **C140**. Una suspensión de **C68** (115 mg, 0,268 mmol), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (218 mg, 0,56 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se trató con **C9** (151 mg, 0,287 mmol) seguido de bicarbonato sódico sólido (89 mg, 1,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y después se trató con cloroformo (3 ml) y agua (2 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con cloroformo (2 x 3 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 3 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, dando el producto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/2-propanol), proporcionando **C140**. Rendimiento: 59 mg, 0,063 mmol, 24 %. CLEM *m/z* 938,7 (*M*+H).

**Etapas 2-3:** Preparación de **C141**. Se convirtió **C140** en **C141** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2 y 3. El sólido se trituró con diclorometano (4 x 1 ml) y después se lavó con agua (2 x 1 ml), proporcionando **C141** en forma de un sólido. CLEM *m/z* 682,1 (*M*+H). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), picos característicos: δ 9,28 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,26 (dd, *J* = 8,6, 5,7 Hz, 1H), 4,13-4,18 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,43 (s, 3H).

### Ejemplo 24

ácido 2-(((1*Z*)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((2-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)pirimidin-5-il]carbonil]amino)metil]-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il]amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropanoico (**C143**).





noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con agua y después se extrajo con éter dietílico. La fase acuosa se extrajo de nuevo con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y después se secaron sobre sulfato de magnesio. La suspensión se filtró y se concentró al vacío, dando un aceite incoloro. La cromatografía sobre gel de sílice con n-heptano-acetato de etilo (acetato de etilo al 20 %) proporcionó **C145** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 2,36 g, 10,7 mmol, 93 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,39-7,30 (m, 5H), 5,20 (s, 2H), 3,04 (s, 1H), 2,12-2,03 (m, 2H), 1,90-1,70 (m, 6H).

**Etapas 2: Preparación de C146.** Una solución de **C145** (2,36 g, 10,7 mmol), difenilfosfinita de fenilo (4,47 g, 16,1 mmol) y 2-hidroxi-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (2,62 g, 16,1 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) a 0 °C se trató con diazen-1,2-dicarboxilato de dietilo al 40 % en tolueno (7,3 ml, 16 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío sobre gel de sílice. La cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de n-heptano-acetato de etilo (acetato de etilo al 10 %-40 %) dio un aceite incoloro impuro (4,07 g). El material en bruto se disolvió en diclorometano (25 ml), se enfrió a 0 °C y se trató con metil hidrazina (667 µl, 12,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente dando como resultado la formación de un precipitado de color blanco. La mezcla de reacción se diluyó con n-heptano y se filtró. El filtrado se evaporó al vacío, dando **C146** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 2,41 g, 10,2 mmol, 96 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38-7,29 (m, 5H), 5,39 (s a, 2H), 5,19 (s, 2H), 2,07-1,97 (m, 4H), 1,78-1,66 (m, 4H).

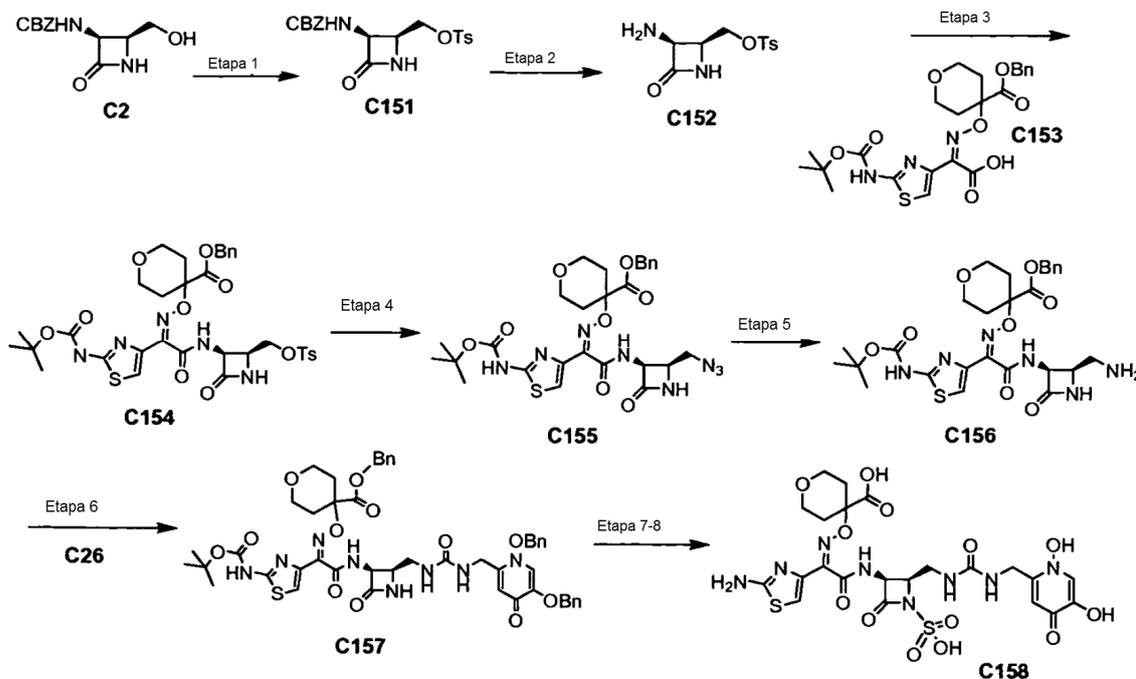
**Etapas 3: Preparación de C148.** Una solución de **C146** (2,41 g, 10,2 mmol) en metanol (20 ml) se trató con **C147** (2,54 g, 9,31 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó al vacío sobre gel de sílice. La cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano-metanol (metanol al 1 %-5 %) proporcionó **C148** en forma de una espuma de color castaño. Rendimiento: 4,62 g, 9,43 mmol, 92 %. CLEM *m/z* 490,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,28-7,24 (m, 5H), 7,22 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 2,32-2,24 (m, 2H), 2,11-2,03 (m, 2H), 1,83-1,65 (m, 4H), 1,52 (s, 9H).

**Etapas 4: Preparación de C149.** Una solución de **C148** (260 mg, 0,53 mmol) en dimetilformamida anhidra (10 ml) a temperatura ambiente se trató con hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metileno]-N-metilmetanaminio (398 mg, 1,01 mmol) seguido de bicarbonato sódico (171 mg, 2,03 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esta mezcla se le añadió **C101-base libre** (300 mg, 0,51 mmol) y la mezcla de color pardo claro resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el precipitado resultante se recogió por filtración, se aclaró con agua y se secó al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo-metanol proporcionó **C149** en forma de un sólido. Rendimiento: 95,3 mg, 0,10 mmol, 19,8 %. CLEM *m/z* 949,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapas 5-6: Preparación de C150.** Se convirtió **C149** en **C150** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2-3. El Procedimiento A de la cromatografía proporcionó **C150** en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,15 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,10 (s, 1H), 7,36-7,171 (s a, 2H), 7,15-7,09 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,33-6,26 (m, 1H), 5,14 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 4,25-4,34 (m, 2H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,65-3,58 (m, 1H), 2,05-1,88 (m, 4H), 1,68-1,45 (m, 4H). EM *m/z* 658,8 (M)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 27

ácido 4-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-({[(2R,3S)-2-([[(1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil]carbamoil]amino)metil]-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno]amino}oxi)tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (C158).



5

**Etapa 1: Preparación de C151.** Una solución de **C2** (33,0 g, 132 mmol) en piridina anhidra (200 ml), enfriada a 0 °C, se trató con cloruro p-tolueno sulfonilo (35,3 g, 185 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 horas, y después se trató con ácido láctico acuoso al 85 % (130 ml), añadido lentamente para mantener la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min y después se diluyó con acetato de etilo (1 l). La fase orgánica se lavó con HCl 2 N (300 ml), HCl 1 N (300 ml) y una solución de salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, dando **C151** en forma de un sólido. Rendimiento de 44 g, 109 mmol, 83 %. CLEM  $m/z$  405,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,47 (s, 1 H) 7,98 (d, J = 9,8 Hz, 1H) 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 2H) 7,37-7,27 (m, 4H) 5,00 (d, J = 5,6 Hz, 2H) 4,93 (ddd, J = 9,6, 5,2, 1,2 Hz, 1H) 4,11-4,00 (m, 2H) 3,87 (dt, J = 8,0, 5,0 Hz, 1H) 2,39 (s, 3H).

10

**Etapa 2: Preparación de C152.** Una solución de **C151** (527,6 mg, 1,30 mmol) en etanol (17 ml) se trató con paladio al 10 % sobre carbono (99,7 mg). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno de 275,79 kPa (40 psi) durante 2,5 horas. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el **C152** en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa. CLEM  $m/z$  271,0 (M+H)<sup>+</sup>.

15

**Etapa 3: Preparación de C154.** Una solución de **C153**, preparada de una forma análoga a la que se ha descrito para **C148** en el Ejemplo 26 (495 mg, 0,98 mmol) en DMF (3,5 ml) se trató con N,N-diisopropiletilamina (0,372 ml, 2,15 mmol), una solución de **C152** (1,30 mmol) en DMF (3,5 ml) y hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metileno]-N-metilmetanaminio (469 mg, 1,23 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas y después se trató con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó y se concentró al vacío, proporcionando el material en bruto. La cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de n-heptano/acetato de etilo (acetato de etilo al 30 %-70 %) proporcionó **C154**. Rendimiento: 431,5 mg, 0,57 mmol, 58 %. CLEM  $m/z$  758,2 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,89 (s a, 1H), 7,80 (m, J = 8,0 Hz, 2H), 7,36 (m, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32-7,29 (m, 5H), 7,23 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,22-5,16 (m, 1H), 5,19 (ABC, J<sub>AB</sub>=12,1 Hz, Δ<sub>VAB</sub>=62,0 Hz, 2H), 4,53 (dd, J = 10,9, 2,3 Hz, 1H), 4,23-4,16 (m, 1H), 4,10-4,04 (m, 1H), 3,86-3,64 (m, 4H), 2,46 (s, 3 H), 2,34-2,12 (m, 4H), 1,54 (s, 9H).

25

**Etapa 4: Preparación de C155.** Una solución de **C154** (427,6 mg, 0,56 mmol) en DMF (6 ml) se trató con yoduro sódico (14,8 mg, 0,098 mmol) y azida sódica (117,3 mg, 1,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 3 horas. La reacción se trató con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó y se evaporó al vacío, proporcionando el material en bruto. La cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de n-heptano/acetato de etilo (acetato de etilo al 30 %-80 %) proporcionó **C155** en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 212 mg, 0,34 mmol, 60 %. CLEM  $m/z$  629,2 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,40 (s a, 1H), 7,67 (d, J = 8,2 Hz,

35

1H), 7,31 (s, 5H), 7,25 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,46-5,39 (m, 1H), 5,19 (ABc, J = 12,3 Hz,  $\Delta\nu_{AB}$ =16,0 Hz, 2H), 4,08-4,00 (m, 1H), 3,88-3,67 (m, 4H), 3,64 (dd, J = 12,9, 3,9 Hz, 1H), 3,34 (dd, J = 13,2, 7,1 Hz, 1H), 2,35-2,12 (m, 4H), 1,55 (s, 9H).

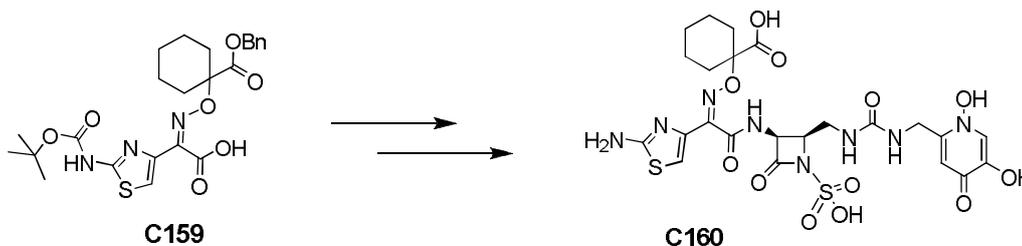
5 **Etapas 5: Preparación de C156.** Una solución de **C155** (187,4 mg, 0,30 mmol) en THF (4,5 ml) se trató con agua (0,054 ml, 3,0 mmol) y trifetilfosfina (240,8 mg, 0,91 mmol). La mezcla de reacción en bruto se agitó a 40 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción en bruto se cargó directamente sobre una columna de sílice Analogix SF15-12 g, eluyendo en primer lugar con diclorometano/acetato de etilo para retirar el óxido de trifetilfosfina seguido de un gradiente de acetato de etilo/acetato de etilo:2-propanol (1:1), proporcionando **C156**. Rendimiento: 94 mg, 0,16 mmol, 52 %. CLEM  $m/z$  603,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,00 (s a, 1H), 7,30 (s, 5H), 7,22 (s, 1H), 10 6,20 (s, 1H), 5,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,19 (ABc,  $J_{AB}$ =12,3 Hz,  $\Delta\nu_{AB}$ =24,4 Hz, 2H), 3,92 (c, J = 4,6 Hz, 1H), 3,85-3,70 (m, 4H), 3,01(dd, J = 13,9, 5,9 Hz, 1H), 2,83 (dd, J = 14,1, 2,6 Hz, 1H), 2,30-2,10 (m, 4H), 1,54 (s, 9H).

15 **Etapas 6: Preparación de C157.** Se añadió una solución de **C26** (92,3 mg, 0,27 mmol) en diclorometano (0,5 ml) a una solución de 1,1'-carbonil diimidazol (49,3 mg, 0,30 mmol) en THF (0,5 ml) a 0 °C. Se añadió trietilamina (42  $\mu$ l, 0,30 mmol) y la agitación continuó a 0 °C durante 50 minutos proporcionando una suspensión. Después, una porción de esta suspensión (0,6 ml, 0,16 mmol) se transfirió a una suspensión de **C156** (70 mg, 0,12 mmol) en THF (0,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se lavó con ácido cítrico al 10 % (2 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 3 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 ml) y se concentró, proporcionando el producto en bruto. La segunda porción de la suspensión inicial (0,15 ml, 0,043 mmol) 20 se trató con **C156** (19,9 mg, 0,033 mmol) de forma similar. Las dos extracciones de los productos en bruto se combinaron y se purificaron con cromatografía sobre gel de sílice usando una columna de sílice de 4 g SF10, proporcionando **C157**. Rendimiento: 110 mg, 0,110 mmol, 76 %. CLEM  $m/z$  965,2 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,74 (s, 1H), 7,48-7,26 (m, 15H), 7,23 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,27 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,28 (ABC,  $J_{AB}$ =17,1 Hz,  $\Delta\nu_{AB}$ =33,5 Hz, 2H), 3,97 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 3,83-3,67 (m, 4H), 3,44 (d, J = 25 6,6 Hz, 2H), 2,18-2,03 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

**Etapas 7-8: Preparación de C158.** Se convirtió **C157** en **C158** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2-3. El Procedimiento A de la cromatografía proporcionó **C158**. Rendimiento: 7 mg, 0,010 mmol, 10 %. CLEM  $m/z$  675,3 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 28

30 **ácido 1-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-[[[(1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil]carbamoi]amino)metil]-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)ciclohexanocarboxílico (C160).**

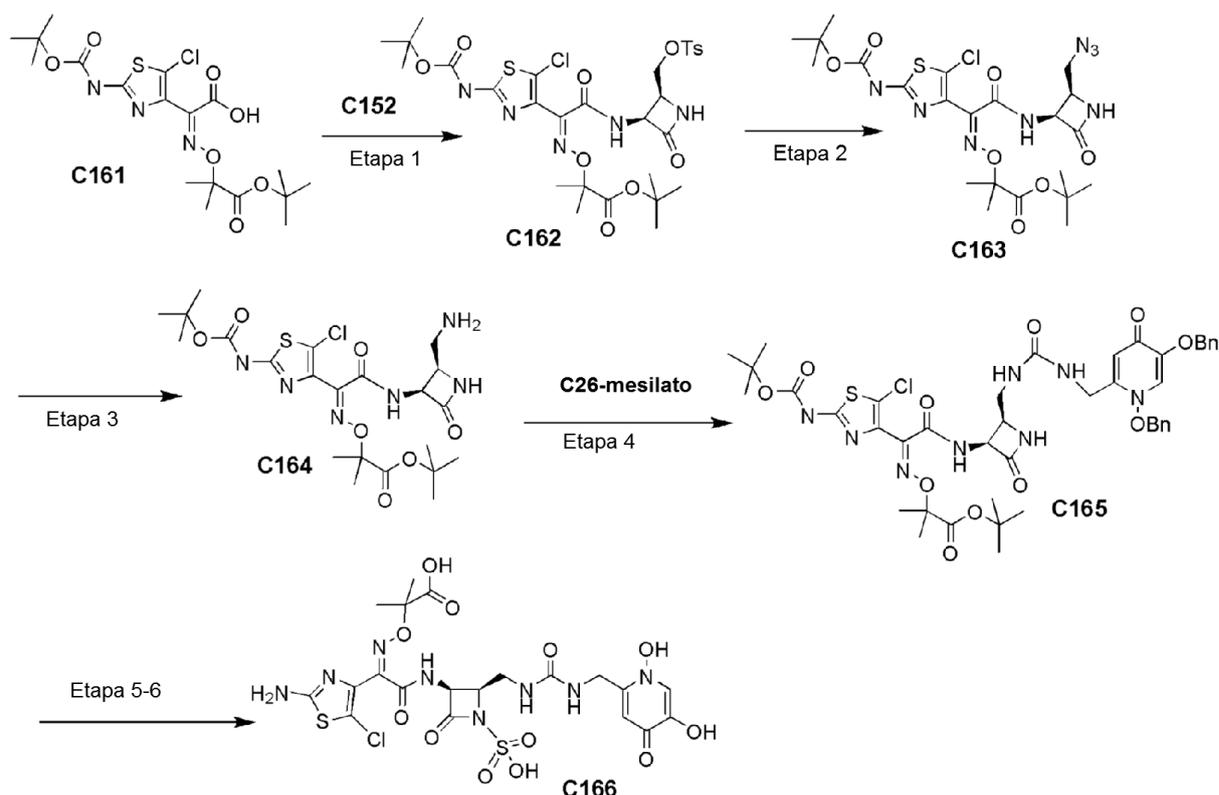


35 Se convirtió 1-hidrociclohexanocarboxilato de bencilo (*Journal of Organic Chemistry* **1954**, *19*, 490-492) en **C159** mediante el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 26, Etapas 1-3. CLEM  $m/z$  504,0 (M-H)<sup>-</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,27 (s a, 5H), 7,22 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 2,26-2,17 (m, 2H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,65-1,46 (m, 6H) solapamiento con 1,52 (s, 9H).

40 Se convirtió **C159** en **C160** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 27, Etapas 3-8. La cromatografía se realizó sobre una columna de fase inversa de 100 g Analogix SF25 con un gradiente de acetonitrilo/agua, proporcionando **C160**. CLEM  $m/z$  671,4 (M-1)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9,17 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,31-7,21 (s a, 2H), 7,03-7,12 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,37-6,30 (m, 1H), 5,17 (dd, J = 8,9, 6,05 Hz, 1H), 4,29-4,20 (m, 2H), 3,99-3,91 (m, 1H), 3,67-3,56 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 2H), 1,73-1,60 (m, 2H), 1,58-1,42 (m, 4 H), 1,42-1,31 (m, 2H).

## Ejemplo 29

ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-5-cloro-1,3-tiazol-4-il)-2-((2R,3S)-2-(((1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil]carbamoil)amino)metil]-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropanoico (C166).



5

**Etapa 1: Preparación de C162.** Una solución de **C161** (preparada de acuerdo con Yamawaki, K., y col., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2007**, *15*, 6716-6732) (650 mg, 2,40 mmol) y **C152** (1120 mg, 2,40 mmol) en dimetilformamida anhidra (12 ml) a temperatura ambiente se trató con hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metileno]-N-metilmetanaminio (1010 mg, 2,65 mmol) seguido de amina de diisopropiletilo (486  $\mu$ l, 2,81 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo (2 x) con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera. La solución resultante se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de n-heptano-acetato de etilo proporcionó **C162** en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 1023 mg, 1,43 mmol, 59,4 %. CLEM  $m/z$  716,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapa 2: Preparación de C163.** Una solución de **C162** (1023 mg, 1,42 mmol) en dimetilformamida anhidra (15 ml) a temperatura ambiente se trató con yoduro sódico (21,4 mg, 0,14 mmol) y azida sódica (278 mg, 4,28 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron tres veces con agua y una vez con salmuera. La solución resultante se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de n-heptano-acetato de etilo proporcionó **C163** en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 524,7 mg, 0,89 mmol, 62,6 %. CLEM  $m/z$  587,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapa 3: Preparación de C164.** Una solución de **C163** (524 mg, 0,89 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) y metanol (1 ml) a temperatura ambiente se trató con trifenilfosfina (258 mg, 0,98 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el **C164** en bruto se usó directamente sin purificación presumiendo una conversión cuantitativa.

**Etapa 4: Preparación de C165.** Una suspensión de **C26-mesilato** (503 mg, 1,16 mmol) en tetrahidrofurano anhidro/diclorometano (1:1, 3 ml) a temperatura ambiente se trató gota a gota con trietilamina (181 mg, 1,79 mmol). La solución resultante se añadió gota a gota a una solución de N,N'-carbonildiimidazol (202 mg, 1,21 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3 ml) durante 20 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se trató con **C164** (534 mg, 0,89 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

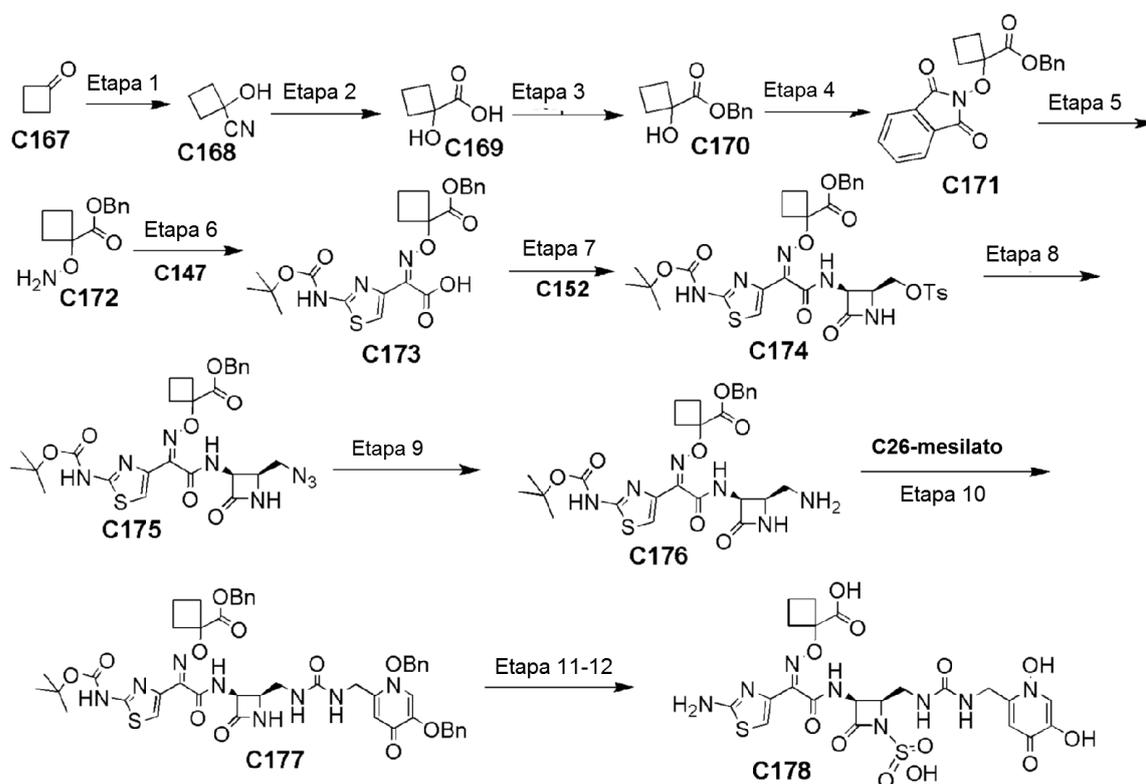
30

durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, proporcionando un residuo viscoso. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y se concentraron al vacío sobre gel de sílice. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-metanol proporcionó el compuesto del título impuro. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de n-heptano-acetato de etilo proporcionó el compuesto impuro del título. La cromatografía HPLC sobre Sepax 2-Etil Piridina 250 x 4,6 5 µ con un gradiente de n-heptano-etanol proporcionó **C165** en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 171,8 mg, 0,19 mmol, 20,8 %. EM  $m/z$  921,5 (M-H)<sup>-</sup>.

**Etapas 5-6: Preparación de C166.** Se convirtió **C165** en **C166** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2-3. El Procedimiento A de la cromatografía proporcionó **C166**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,44-7,36 (s a, 2H), 7,19-7,13 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,32-6,23 (m, 1H), 5,13 (dd, J = 8,8, 5,8 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,75-3,69 (m, 1H), 3,19-3,14 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,39 (s, 3H). EM  $m/z$  665,3 (M-H)<sup>-</sup>.

### Ejemplo 30 Ruta 1

**ácido 1-([[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((2R,3S)-2-([[(1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil]carbamoil]amino)metil]-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il]amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)ciclobutanocarboxílico (C178).**



**Etapas 1: Preparación de C168.** Una solución de **C167** (15,75, 225 mmol) y cianuro sódico (14,3 g, 292 mmol) en agua (50 ml) se enfrió a 2 °C y se trató gota a gota con una solución de bisulfito sódico (30,3 g) en 30 ml de agua. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 1,5 horas. Las fases orgánica y acuosa se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con éter (2 x 50 ml). Los extractos de éter combinados se combinaron con la fase orgánica de la reacción original, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando **C168** en forma de un aceite transparente. Rendimiento: 17,8 g, 183,3 mmol, 82 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ 3,35-3,22 (m, 1H), 2,68-2,58 (m, 2H), 2,38-2,25 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 2H).

**Etapas 2: Preparación de C169.** Una solución de **C168** (17,8 g, 160 mmol) en ácido clorhídrico acuoso concentrado se calentó a reflujo durante 2,5 horas. El disolvente se retiró, dando el material en bruto que se purificó por trituración con diclorometano (4 x 40 ml), proporcionando **C169** en forma de un aceite de color que solidificó después de un periodo de reposo. Rendimiento: 18,75 g, 161,5 mmol, 99 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ 2,63-2,53 (m, 2H), 2,38-2,28 (m, 2H), 2,05-1,87 (m, 2H).

**Etapas 3: Preparación de C170.** Una solución de **C169** (18,75 g, 161,5 mmol), carbonato potásico (29,0 g, 210 mmol) y bromuro de bencilo (30,4 g, 178 mmol) en N,N-dimetilformamida (300 ml) se dejó en agitación a

temperatura ambiente durante 25 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (500 ml) y agua (750 ml). Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo de nuevo con éter (3 x 200 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 500 ml) seguido de salmuera (500 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando **C170** en forma de un aceite de color amarillo claro. (33,82 g, 161,5 mmol, 100 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ 7,41-7,28 (m, 5H), 5,26 (s, 2H), 3,40 (s a, 1H), 2,55-2,47 (m, 2H), 2,35-2,26 (m, 2H), 1,98-1,81 (m, 2H).

**Etapa 4: Preparación de C171.** Una solución de **C170** (19,5 g, 83 mmol), fenoxidifenilfosfina (25,2 g, 90,6 mmol), y N-hidroxifitalimida (16,0 g, 98,1 mmol) en tetrahidrofurano anhidro se enfrió a 2 °C y se trató gota a gota con una solución de azodicarboxilato de dietilo (40,0 g, 92 mmol) en tolueno (42 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 16 horas. El disolvente se retiró al vacío, dando el material en bruto (89 g) que se combinó con una extracción anterior preparada de la misma manera usando 26,0 g, 110 mmol de **C170**. El material en bruto combinado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de tolueno/acetato de etilo, proporcionando **C171**. Rendimiento: 29,86 g, 84,99 mmol, 43 %. CLEM *m/z* 352,2 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ 7,83-7,80 (m, 2H), 7,76-7,72 (m, 2H), 7,42-7,29 (m, 5H), 5,26 (s, 2H), 2,60-2,54 (m, 2H), 2,08-1,97 (m, 2H), 1,79-1,69 (m, 2H).

**Etapa 5: Preparación de C172.** Una solución de **C171** (31,7 g, 90,1 mmol) en diclorometano (200 ml) se enfrió a 2 °C con un baño de hielo. A ésta se le añadió gota a gota hidrazina monohidrato (5,2 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Un precipitado se retiró por filtración y el sólido se aclaró con diclorometano (3 x 33 ml). Se determinó que el sólido contenía una mezcla de **C171** y **C172**, por lo que la mezcla se recogió en diclorometano (200 ml) y se trató con más cantidad de hidrazina monohidrato (3,5 ml). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, los sólidos se retiraron por filtración, se aclararon con diclorometano y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando **C172** Rendimiento: 20,7 g, 104 %.

**Etapa 6: Preparación de C173.** Una solución de **C172** (19,94 g, 90,1 mmol) y **C147** (25,80 g, 94,8 mmol) en metanol anhidro (300 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El metanol se retiró al vacío (17 torr, 40 °C), dando el material en bruto (45,75 g) en forma de un sólido de color blanquecino. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de metanol y diclorometano, proporcionando **C173** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 19,50 g, 41,0 mmol, 46 %. CLEM *m/z* 476,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,80 (s, 1H), 7,37-7,24 (m, 6H), 5,18 (s, 2H), 2,54-2,45 (m, 2H), 2,31-2,19 (m, 2H), 1,97-1,76 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

**Etapa 7: Preparación de C174.** Una solución de **C173** (19,60 g, 41,2 mmol) y **C152** (12,00 g, 44,4 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (200 ml) se trató con hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'/N'-tetrametiluronio (17,20 g, 45,2 mmol) seguido de N,N'-diisopropiletilamina (8,3 ml, 48,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. Después, la mezcla se diluyó con agua (1700 ml) y se agitó vigorosamente durante 30 minutos. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua, n-heptano y se secó al vacío, dando el material en bruto (30,10 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo y n-heptano, proporcionando **C174** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 23,11 g, 31,8 mmol, 77 %. CLEM *m/z* 728,2 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,81 (s, 1H), 9,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,73 (dt, J = 8,5, 2,0 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 8,5, 0,6 Hz, 2H), 7,35-7,25 (m, 5H), 7,18 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 5,29 (ddd, J = 9,0, 5,3, 1,5 Hz, 1H), 5,16 (ABc, J<sub>AB</sub>=12,8 Hz, Δ<sub>AB</sub>=7,3 Hz, 2H), 4,19-4,09 (m, 2H), 4,04-3,96 (m, 1H), 2,50-2,32 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,27-2,21 (m, 2H), 1,91-1,70 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

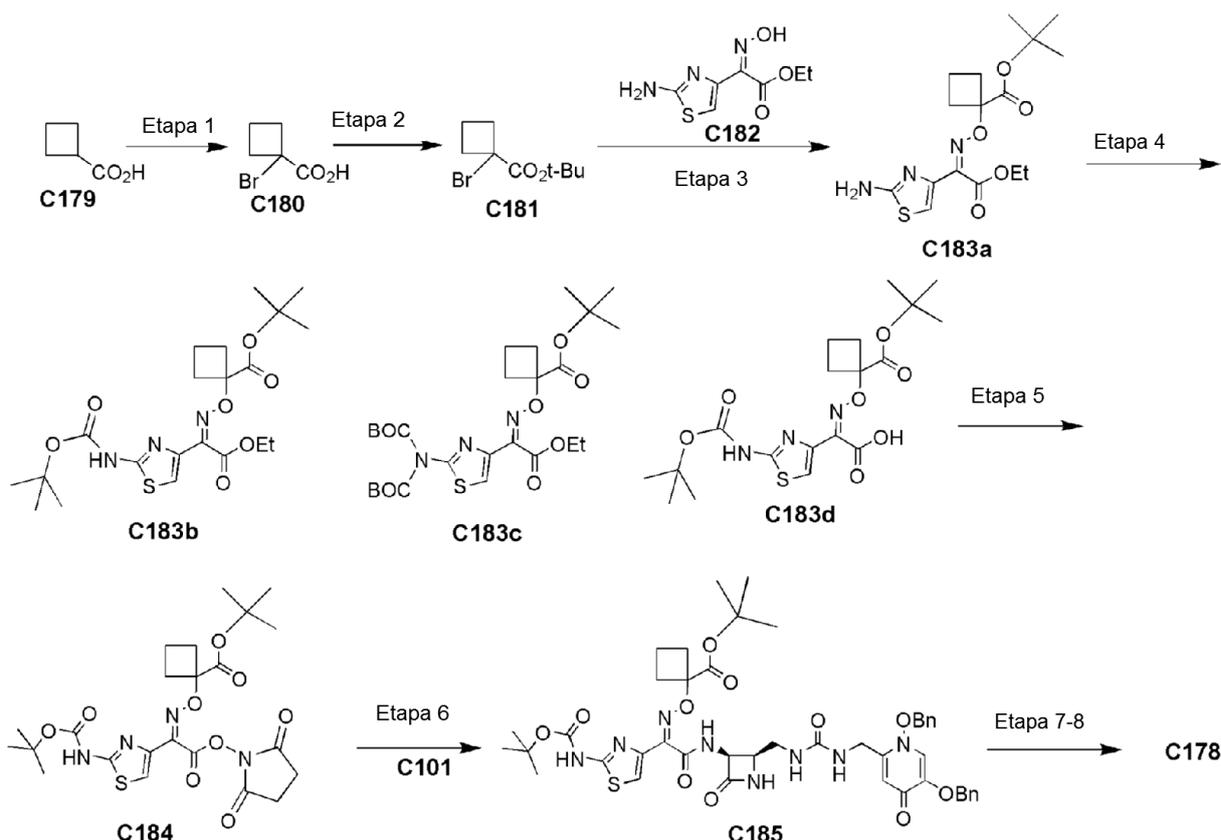
**Etapa 8: Preparación de C175.** Una solución de **C174** (23,11 g, 31,8 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (6,01 g, 16,0 mmol) y tetrabutilamonio azida (23,57 g, 80,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (230 ml) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 13 horas. La reacción se concentró al vacío, dando una goma en bruto que se disolvió en una solución de agua/metil terc-butil éter (1:2). La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se filtró y se concentró al vacío, dando un sólido de color blanco en bruto que se purificó con cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo y n-heptano, proporcionando **C175** en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 15,84 g, 26,5 mmol, 84 %. CLEM *m/z* 599,2 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,83 (s, 1H), 9,27 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,37-7,26 (m, 5H), 7,25 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 5,25 (ddd, J = 8,9, 5,2, 1,6 Hz, 1H), 5,18 (ABC, J<sub>AB</sub>=12,7 Hz, Δ<sub>AB</sub>=14,3 Hz, 2H), 3,90 (dt, J = 9,1, 4,3 Hz, 1H), 3,62 (dd, mitad del patrón ABX, J = 12,0, 4,3 Hz, 1H), 3,40 (dd, mitad del patrón ABX, J = 12,0, 9,1 Hz, 1H), 2,53-2,42 (m, 2H), 2,38-2,25(m, 2H), 1,95-1,75(m, 2H), 1,44 (s, 9H).

**Etapa 9: Preparación de C176.** En una atmósfera de nitrógeno, se cargó una solución de **C175** (15,84 g, 26,46 mmol) en etanol (280 ml) con óxido de platino (IV) (3,00 g, 13,20 mmol). La mezcla se purgó con hidrógeno y se presurizó a 206,84 kPa (30 psi) de hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y la torta de filtro se aclaró con etanol. El filtrado etanólico se concentró al vacío, proporcionando **C176** en forma de un sólido de color gris claro. Rendimiento: 14,97 g, 26,2 mmol, 99 %. CLEM *m/z* 573,2 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,27 (s, 1H), 7,37-7,24 (m, 5H), 7,23 (s, 1H), 5,22-5,12 (m, 3H), 3,64 (c, J = 5,8 Hz, 1H), 2,78 (dd, mitad del patrón ABX, J = 13,3, 5,8 Hz, 1H), 2,63 (dd, mitad del patrón ABX, J = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 2,55-2,27 (m, 4H), 1,99-1,73(m, 2H), 1,43 (s, 9H).

**Etapa 10: Preparación de C177.** C176 y C26-mesilato se convirtieron en C177 mediante un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 29, Etapa 4. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano-metanol proporcionó C177 en forma de un sólido de color gris. Rendimiento: 3279 mg, 3,51 mmol, 80,3 %. EM  $m/z$  933,8 (M-H).

5 **Etapas 11-12: Preparación de C178.** Se convirtió C177 en C178 mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2-3. El Procedimiento A de la cromatografía proporcionó C178. EM  $m/z$  644,8 (M)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,42-7,22 (s a, 2H), 7,22-7,14 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,36-6,30 (m, 1H), 5,20 (dd, J = 9,0, 5,8 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 4,00-3,93 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,30-3,21 (m, 1H), 2,45-2,20 (m, 4H), 1,91-1,68 (m, 2H).

10 **Ejemplo 30 Ruta 2**



**Etapa 1: Preparación de C180.** Un matraz de 50 l se evacuó a  $\leq 0,08$  MPa, y después se cargó con nitrógeno a presión normal. Esto se repitió 3 veces. Manteniendo la temperatura a 20~30 °C, en el matraz se añadieron tribromuro de fósforo (4,7 kg, 17,4 mol) y C179 (18,7 kg, 104,5 mol). La mezcla se calentó a 100~105 °C. Manteniendo la temperatura a 98~107 °C, a la mezcla se le añadió bromo (42,0 kg, 262,8 mol) que se secó con ácido sulfúrico concentrado (5,1 kg). Después de la adición, la mezcla se agitó a 100~105 °C. Después de 1 h, la reacción se controló por CG cada 1~2 horas. La reacción se consideró completa cuando el contenido de ácido ciclobutanocarboxílico fue de  $\leq 5$  %. (Procedimiento de muestreo para el análisis por CG: Se tomaron 5 ml de la mezcla de reacción en una solución al 10 % de bisulfito sódico y después se extrajeron con diclorometano. La fase orgánica se analizó por CG). La mezcla se enfrió a 0~15 °C y después a la mezcla se le añadió diclorometano (8,1 kg). Manteniendo la temperatura a  $\leq 20$  °C, la mezcla se inactivó con una solución al 10 % de bisulfito sódico (8,5 kg). La mezcla se transfirió en un matraz de 300 l revestido con vidrio a  $\leq 30$  °C. Manteniendo la temperatura a  $\leq 30$  °C, se añadieron diclorometano (94,5 kg) y una solución al 10 % de bisulfito sódico (48,1 kg) en el reactor de 300 l revestido con vidrio y éste se agitó durante 0,5 horas y se mantuvo durante 0,5 horas antes de la separación. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (18,9 kg) a  $\leq 30$  °C. Se agitó durante 0,5 h y se mantuvo durante 0,5 h antes de la separación. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera saturada (50,5 kg x 2) a  $\leq 30$  °C. Cada vez se agitó durante 0,5 h y se mantuvo durante 0,5 h antes de la separación. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio (6,0 kg) durante 2~3 horas. La mezcla se filtró con un filtro de vacío de 50 l que se cargó previamente con gel de sílice (5,0 kg) mientras se mantenía la temperatura a  $\leq 30$  °C. El filtrado se concentró a  $\leq 35$  °C a presión reducida ( $\leq 0,08$  MPa) hasta que no se observó más destilado. Se añadió diclorometano (30,1 kg) y la concentración continuó hasta que el KF (contenido de agua) fue de  $\leq 0,5$  %, dando C180 en forma de un líquido de color rojo parduzco. Peso del residuo: solución de 35,2 kg (25,8 kg corregido en peso % en peso) % en peso por CG: 73,3 %. Pureza por CG: 84,1 % Rendimiento de % en peso: 77,2 %

**Etapa 2: Preparación de C181.** Un reactor de 300 l revestido de vidrio se evacuó a  $\leq -0,08$  MPa y después se cargó con nitrógeno a presión normal. Esto se repitió 3 veces. La solución de **C180** se cargó en el reactor de 300 l revestido con vidrio seguido de la adición de terc-butanol (14,9 kg, 201,0 mol) y 4-dimetilaminopiridina (1,8 kg, 14,7 mol). Manteniendo la temperatura a 25~40 °C, a la mezcla se le añadió gota a gota trietilamina (31,9 kg, 315,2 mol). La mezcla se enfrió a 0~5 °C. Manteniendo la temperatura a 0~10 °C, a la mezcla se le añadió gota a gota dicarbonato de di-terc-butilo (40,7 kg, 186,5 mol). Después de la adición, la mezcla se agitó a 0~10 °C durante 1~2 horas. La mezcla se calentó a 20~30 °C y después se agitó a esta temperatura. Después de 1 h, la reacción se controló por CG cada 1~2 horas. La reacción se consideró completa cuando el contenido de **C180** fue de  $\leq 3$  %. (Procedimiento de muestreo: Se tomaron 5 ml de la mezcla de reacción en diclorometano, se ajustó el pH a 3~4 con ácido clorhídrico 3 M. Después de la separación, la fase orgánica se analizó por CG). La mezcla se enfrió a 0~15 °C. Manteniendo la temperatura a  $\leq 15$  °C, a la mezcla se le añadió una solución 4 M de ácido clorhídrico (77,2 kg) para ajustar el pH a 3~4 y después la mezcla se agitó a  $\leq 15$  °C durante 1~2 horas. Manteniendo la temperatura a  $\leq 20$  °C, la mezcla se extrajo con diclorometano (67,0 kg x 2). Para cada extracción, la mezcla se agitó durante 0,5 horas y se mantuvo durante 0,5 horas antes de la separación. Manteniendo la temperatura a  $\leq 25$  °C, la fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (51,0 kg x 2). Manteniendo la temperatura a  $\leq 25$  °C, la fase orgánica se lavó con salmuera saturada (67,6 kg + 67,7 kg). Para cada lavado, la mezcla se agitó durante 0,5 horas y se mantuvo durante 0,5 horas antes de la separación. Se añadió carbono activo (1,3 kg) en la fase orgánica y se agitó durante 2~3 horas a 20~30 °C. La mezcla se filtró con un filtro de vacío que se cargó previamente con gel de sílice (5,1 kg). La torta de filtro se aclaró con diclorometano (12,8 kg). El filtrado se concentró a 40 °C a presión reducida ( $\leq -0,08$  MPa) hasta que no se observó más destilado. Se añadió diclorometano (30,2 kg) y la concentración continuó hasta que el KF (contenido de agua) fue de  $\leq 0,05$  %, dando **C181** en forma de un líquido de color rojo parduzco. Peso: solución de 33,6 kg (19,5 kg corregido por % en peso) % en peso por CG: 57,9 % Pureza por CG: 68,2 % Rendimiento de % en peso: 58,2 %

**Etapa 3: Preparación de C183a.** Un reactor de 500 l revestido con vidrio se evacuó a  $\leq -0,08$  MPa y después se cargó con nitrógeno a presión normal. Esto se repitió 3 veces. Manteniendo la temperatura a  $< 40$  °C, se añadieron dimetilsulfóxido (72,0 kg) y **C182** (13,1 kg, 60,9 mol). Después de que la reacción se agitara durante 10 minutos, a la mezcla se le añadió carbonato potásico (16,8 kg, 121,5 mol). La mezcla se calentó a 42~50 °C. Manteniendo la temperatura a 42~50 °C, a la mezcla se le añadió gota a gota **C181** (18,5 kg) a la velocidad de 6~10 kg/h. Después de la adición, la mezcla se agitó a 42~50 °C y se controló por HPLC. Después de que la mezcla reaccionara durante 17 horas, se añadió más cantidad de **C181** (0,3 kg + 0,7 kg) y de carbonato potásico (16,9 kg, 122,3 mol). Después, la mezcla se mantuvo a 42~50 °C hasta que el contenido de **C181** fue de  $< 1$  % y el cambio de contenido de **C182** entre muestras consecutivas fue de  $< 1$  %. (Procedimiento de muestreo: Se tomaron 2 ml de mezcla en metanol y se mantuvieron durante un minuto. La fase superior se analizó por HPLC). Después de que se completara la reacción, la mezcla se enfrió a 25~30 °C. Después, la mezcla se transfirió en un reactor de 1000 l revestido con vidrio que contenía agua purificada (261,7 kg) que se enfrió previamente a 10~20 °C. La pared del reactor de 500 l revestido con vidrio se aclaró con agua purificada (65,5 kg) y las aguas madre acuosas se transfirieron al reactor de 1000 l revestido con vidrio. La mezcla se enfrió a -5~5 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura para la cristalización; 10 horas más tarde, la mezcla se muestreó cada 1~3 horas hasta que el % en peso de **C183a** en el filtrado fue de  $\leq 0,5$  %. La mezcla se filtró. La torta de filtro se lavó con agua purificada (52,4 kg x 3). Después, la torta de filtro se lavó con metanol (10,3 kg x 2), que se enfrió a 0~10 °C por adelantado, hasta que la pureza de la torta de filtro fue  $> 90$  %. La torta de filtro se secó a 40~45 °C hasta que el KF (contenido de agua) fue  $\leq 0,5$  %, dando **C183a** en forma de un sólido de color blanquecino. Peso: 12,5 kg (corregido por % en peso) % en peso por HPLC: 95,1 %. Pureza por HPLC: 93,4 %. Rendimiento de % en peso: 55,6 %.

**Etapa 4: Preparación de C183d.** Un reactor de 500 l revestido de vidrio se evacuó a  $\leq -0,08$  MPa y después se cargó con nitrógeno a presión normal. Esto se repitió 3 veces. En el reactor de 500 l revestido con vidrio se añadieron THF (92,4 kg), N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (0,2 kg, 1,72 mol) y **C183a** (12,9 kg). Después, la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a 0~10 °C. Manteniendo la temperatura a 0~10 °C, se añadió gota a gota una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (11,4 kg, 52,2 mol) en THF (45,9 kg) en el reactor de 500 l a una velocidad de 15~20 kg/h. La mezcla se calentó a 10~20 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 2 horas. El calentamiento se continuó a la velocidad de 5~10 °C/h hasta que alcanzó 25~30 °C. Comenzando 5 horas más tarde, la mezcla se muestreó y se detectó por HPLC cada 1~2 horas. La reacción se consideró completa cuando el contenido de **C183a** fue  $\leq 1$  %. (Procedimiento de muestreo: Se tomaron 2 ml de mezcla y se analizaron por HPLC). La mezcla se concentró a  $\leq 40$  °C a presión reducida ( $\leq -0,08$  MPa) hasta que quedaron 30~40 l y después el residuo se diluyó con metanol (41,5 kg). La concentración de la mezcla continuó a  $\leq 40$  °C a presión reducida ( $\leq -0,08$  MPa) hasta que quedaron 30~40 l y después el residuo se diluyó con metanol (30,7 kg) hasta que el contenido de THF fue  $\leq 5$  %, dando una mezcla de **C183b** y **C183c**. A la mezcla se le añadió metanol (81,5 kg) y la mezcla se enfrió a  $< 25$  °C. Manteniendo la temperatura  $\leq 25$  °C, se añadió gota a gota una solución acuosa al 2 % de hidróxido de litio (88,3 kg, 3686 mol) en el reactor de 500 l a la velocidad de 15~20 kg/h. La mezcla se calentó a 52~60 °C y se agitó a 52~60 °C durante 4 horas. La mezcla se muestreó y se detectó por HPLC cada 1~2 horas. La reacción se consideró completa cuando el contenido de **C183b** y **C183c** fue  $\leq 3$  % y el cambio de los contenidos de **C183b** y **C183c** entre muestras consecutivas fue  $\leq 0,5$  %. La mezcla se enfrió a 15~25 °C. Manteniendo la temperatura a 10~20 °C, el pH de la mezcla se ajustó a 7~8 con una solución 1 M de ácido clorhídrico (33,3 kg). La mezcla se concentró a  $\leq 45$  °C a presión reducida ( $\leq -0,08$  MPa) hasta que el contenido de metanol fue  $< 20$  %. La mezcla se transfirió en un reactor de 1000 l revestido de vidrio a través de un filtro de fluido continuo. Manteniendo la temperatura a 10~20 °C, el pH

de la mezcla se ajustó a 3,5~4,5 con una solución 1 M de ácido clorhídrico (38,3 kg). La mezcla se enfrió a 0~5 °C y se mantuvo a esta temperatura para la cristalización. Comenzando 8 horas más tarde, la mezcla se muestreó cada 1-2 horas hasta que el % en peso de **C183d** en las aguas madre fue ≤0,1 % o el cambio de % en peso de **C183d** en las aguas madre entre dos muestras consecutivas fue <0,05 %. La mezcla se filtró. La torta de filtro se lavó con agua purificada (19,4 kg x 2) y éter de petróleo (19,4 kg x 2). La torta de filtro se añadió en etanol anhidro (8,1 kg), después la mezcla se calentó a 65 ± 5 °C y se mantuvo durante 0,5 horas. A la mezcla se le añadió agua purificada (10,1 kg) a 65 ± 5 °C. Después de la adición, la mezcla se enfrió a 10~20 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. La filtración seguida de la aclaración con el disolvente mixto de etanol anhidro (0,7 kg) y agua purificada (1,3 kg) proporcionó una torta de filtro que se secó en una habitación de secado a 40~45 °C hasta que el KF (contenido de agua) fue ≤0,5 %, dando **C183d** en forma de un sólido de color amarillo claro. Peso: 8,8 kg Rendimiento: 57,1 % Pureza: 98,1 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,83 (s a, 1 H) 11,44-12,00 (s a, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 2,40-2,46 (m, 2 H) 2,15-2,26 (m, 2 H) 1,71-1,95 (m, 2 H) 1,45 (s, 9 H) 1,38 (s, 9 H). Espec. de Masas *m/z* 442,6/386,6/330,3 (M+1).

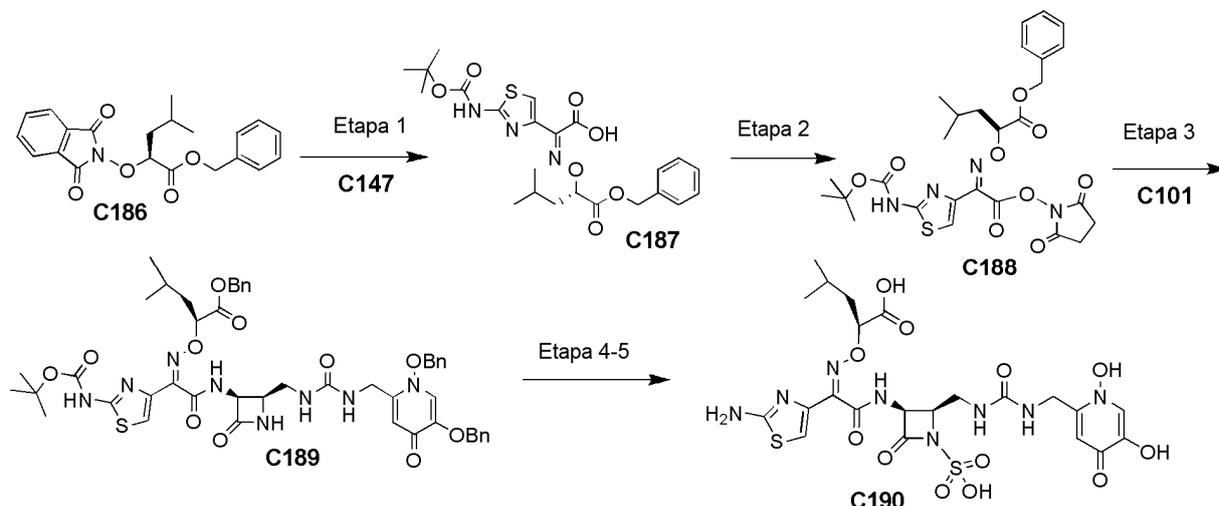
**Etapas 5: Preparación de C184.** Una solución de **C183** (100 g, 226,5 mmol) y N-hidroxisuccinimida (31,1 g, 269,8 mmol) en cloruro de metileno (1000 ml) a 5 °C se trató con diisopropilcarbodiimida (41 ml, 261,7 mmol) durante 5 minutos. La mezcla se agitó a 5 °C durante 15 minutos y después se calentó a temperatura ambiente con agitación durante 1,5 horas. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite y se aclaró dos veces con cloruro de metileno (400 ml). La solución resultante se concentró a través de evaporación rotatoria hasta un volumen de ~250 ml. La solución se diluyó con metanol (700 ml) y después se concentró hasta un volumen de ~700 ml. La suspensión se diluyó con metanol (150 ml) y se concentró hasta un volumen de ~250 ml. La suspensión resultante se trató con n-heptano (250 ml) a 32 °C y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. La suspensión se enfrió a 18 °C y se agitó durante 1 hora. El precipitado se filtró, se aclaró dos veces con n-heptano (150 ml) y se secó al vacío, proporcionando **C184** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 119,5 g, 98 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06 (s a, 1H), 7,52 (s, 1H), 2,90 (s, 4H), 2,67-2,58 (m, 2H), 2,52-2,42 (m, 2H), 2,11-1,89 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,44 (s, 9H).

**Etapas 6: Preparación de C185.** Una mezcla de **C101** (213,7 g, 101,9 mmol, sal TFA, actividad al 28 %, calculado sobre Celite), **C184** (54,9 g, 101,9 mmol) y tamices moleculares (120,5 g, Tipo 3A) en acetonitrilo (843,7 ml) se trató con N,N-dimetil-4-piridinamina (31,1 g, 254,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 38 °C y se agitó durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se trató con ácido cítrico (ac. al 10 % en peso, 120,5 ml) seguido de agua (397,7 ml). La mezcla se concentró hasta un volumen de ~250 ml. A la mezcla se le añadió acetato de etilo (854,8 ml) y la suspensión resultante se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y la torta húmeda se lavó con acetato de etilo (397,7 ml) y agua (150,7 ml); los lavados se repitieron una vez. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con ácido cítrico (ac. al 10 % en peso, 602,6 ml) y después dos veces con cloruro sódico (ac., al 10 % en peso, 371,2 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. La torta de filtro se aclaró dos veces con acetato de etilo (198,9 ml). Los filtrados se combinaron y se concentraron hasta un volumen de ~300 ml. La solución se añadió mediante un embudo de adición a una solución en agitación de heptano (1390 ml) durante 30 minutos. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y la torta húmeda se lavó dos veces con heptano/acetato de etilo (4:1, 391,7 ml). La torta húmeda se secó al vacío. La cromatografía usando diclorometano y metanol sobre gel de sílice proporcionó **C185** en forma de un sólido. Rendimiento: 27,93 g, 31,0 mmol, 30,4 %. CLEM *m/z* 901,5 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapas 7-8: Preparación de C178.** Se convirtió **C185** en **C178** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2-3. **C178** se purificó por cromatografía de fase inversa sobre una columna C-18 con un gradiente de agua-acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,1 %.

## Ejemplo 31

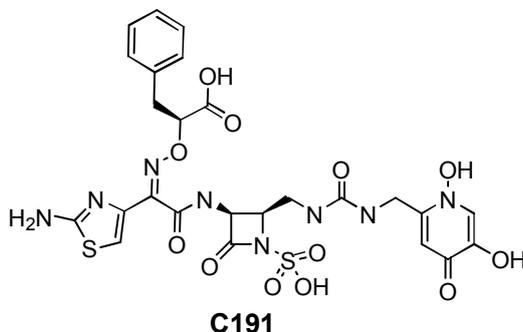
ácido (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-{{(2R,3S)-2-[[{[(1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil] carbamoi]amino)metil]-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il}amino]-2-oxoetilideno]amino}oxi)-4-metilpentanoico (C190).



- 5 **Etapa 1: Preparación de C187.** Una solución de **C186** (preparada como se describe en: Shin, I., y col, *Journal of Organic Chemistry* **2000**, *65*, 7667-7675) (1,59 g, 4,33 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C se trató con hidrazina monohidrato (210 µl, 4,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas lo que dio como resultado la formación de un precipitado de color blanco. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se filtró, y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando (2S)-2-(aminooxi)-4-metilpentanoato de bencilo en forma de un sólido de color blanco. Este sólido se disolvió en metanol y se trató con **C147** (1,24 g, 4,54 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó al vacío sobre gel de sílice. La cromatografía sobre gel de sílice usando n-heptano-acetato de etilo (acetato de etilo al 75 %) seguido de un gradiente de diclorometano-metanol (metanol al 1 %-15 %) proporcionó **C187** en forma de una espuma de color castaño. Rendimiento: 801 mg, 1,62 mmol, 36 %. CLEM *m/z* 492,1 (M+H)<sup>+</sup>.
- 10
- 15 **Etapa 2: Preparación de C188.** Una solución de **C187** (800 mg, 1,62 mmol) en diclorometano (5,0 ml) se trató con 1-hidroxi-succinimida (217 mg, 1,88 mmol) y N,N'-diclohexilcarbodiimida (364 mmol, 1,76 mmol). Se formó un precipitado de color blanco y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y los sólidos se aclararon con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando n-heptano-acetato de etilo (acetato de etilo al 75 %), proporcionando **C188** en forma de una espuma de color amarillo. Rendimiento: 458 mg, 0,778 mmol, 48 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53 (s, 1H), 7,33-7,25 (m, 5H), 5,15 (ABc, J<sub>AB</sub>=12,3 Hz, Δ<sub>AB</sub> = 34,15 Hz, 2H), 4,99 (dd, J = 9,5, 3,9 Hz, 1H), 2,87 (s a, 4H), 1,97-1,83 (m, 2H), 1,72-1,63 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 0,95-0,91 (dd, J = 6,2, 3,9 Hz, 6H).
- 20
- 25 **Etapa 3: Preparación de C189.** Una mezcla de **C101** (461 mg, 0,78 mmol), **C188** (458 mg, 0,78 mmol) y Celite (2 g) en acetonitrilo anhidro (5,8 ml) se trató con trietilamina (224 µl, 1,56 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 40 °C y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró en un matraz de agitación de agua. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua seguido de n-heptano. El sólido se secó al vacío a un peso constante. La cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de cloruro de metileno-metanol proporcionó **C189** en forma de un sólido. Rendimiento: 384,7 mg, 0,40 mmol, 51,9 %. CLEM *m/z* 951,5 (M+H)<sup>+</sup>.
- 30
- 35 **Etapas 4-5: Preparación de C190.** Se convirtió **C189** en **C190** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2-3. El Procedimiento A de la cromatografía proporcionó **C190**. EM *m/z* 660,8 M)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,30-7,20 (s a, 2H), 7,03-6,95 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,22-6,16 (m, 1H), 5,12 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 3,89-3,96 (m, 1H), 3,56-3,52 (m, 1H), 3,27-3,22 (m, 1H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,49-1,42 (m, 1H), 0,79-0,84 (m, 6H).

## Ejemplo 32

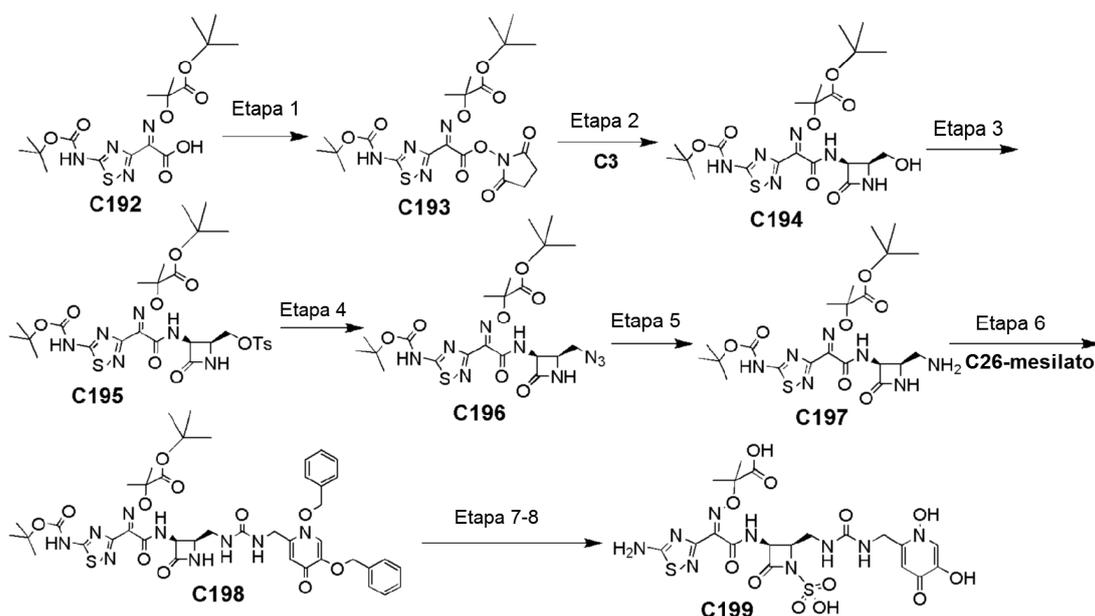
ácido (2S)-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((2R,3S)-2-(((1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil]carbamoyl)amino)metil]-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-3-fenilpropanoico (C191).



- 5 **C191** se preparó mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 31 empleando únicamente D-fenilalanina como material de partida. El Procedimiento A de la cromatografía proporcionó **C191**. EM  $m/z$  694,8 (M)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,30-7,12 (m, 6H), 7,10-7,04 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,31-6,24 (m, 1H), 5,17 (dd, J = 8,8, 5,8 Hz, 1H), 4,73-4,61 (m, 1H), 4,20-4,29 (m, 2H), 3,91-3,99 (m, 1H), 3,63-3,57 (m, 1H), 3,30-3,24 (m, 1H), 3,10-2,98 (m, 2H).

## 10 Ejemplo 33

ácido 2-(((1Z)-1-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-((2R,3S)-2-(((1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil]carbamoyl)amino)metil]-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropanoico (C199).



- 15 **Etapas 1:** Preparación de **C193**. Una solución de **C192** (preparada como se describe en: *Biorg. Med. Chem.* 2007, 15, 6716-6732) (2,65 g, 6,15 mmol) en diclorometano (48 ml) se trató con N-hidroxisuccinimida (0,82 g, 6,76 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió N,N'-diclohexilcarbodiimida (1,37 g, 6,46 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas más. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando **C193** en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 3,24 g, 6,15 mmol, 100 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,75 (s, 1H), 2,88-2,77 (m, 4H), 1,49 (s, 6H), 1,48 (s, 9H), 1,34 (s, 9H).
- 20 **Etapas 2:** Preparación de **C194**. Una solución de **C193** (3,24 g, 6,14 mmol) y **C3** (0,86 g, 7,37 mmol) en etanol/tolueno (25:3, 90 ml) se concentró, dando 10 ml a 40 °C. Después de 6 horas, el disolvente se retiró, el material en bruto se mantuvo al vacío durante 10 horas, el producto deseado se trató con acetato de etilo/tetrahidrofurano (1:1, 80 ml), y la solución se vertió en bicarbonato sódico saturado (50 ml). La fase acuosa se

- 25

separó y se extrajo de nuevo con más cantidad de acetato de etilo/tetrahidrofurano (1:1, 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, dando el material en bruto (3,00 g) que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/heptanos, proporcionando **C194** en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 1,34 g, 2,5 mmol, 45 %. CLEM  $m/z$  529,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapas 3: Preparación de C195.** En una atmósfera de nitrógeno, una solución de **C194** (1,34 g, 2,5 mmol) en piridina anhidra (4,4 ml) se enfrió a 2 °C y se trató con cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (1,23 g, 6,3 mmol). El recipiente de reacción se empaquetó en hielo y se colocó en un refrigerador a 8 °C, sin agitación, durante 19 horas. La reacción se enfrió a 0 °C, se interrumpió con ácido cítrico acuoso al 10 % (0,7 ml), y se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La mezcla de reacción se lavó con HCl 2 N (2 x 25 ml), HCl 1 N (2 x 25 ml), agua (1 x 25 ml) y salmuera (1 x 25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, dando el material en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/heptanos, proporcionando **C195** en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 1,51 g, 2,2 mmol, 87 %. CLEM  $m/z$  683,2 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,62 (s, 1H), 9,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,76 (dt, J = 8,4, 2,0 Hz, 2H), 7,46 (dd, J = 8,4, 0,6 Hz, 2H), 5,28-5,23 (m, 1H), 4,20-3,97 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,36 (s, 3H), 1,34 (s, 9H), 1,33 (s, 3H).

**Etapas 4: Preparación de C196.** En una atmósfera de nitrógeno, una solución de **C195** (1,50 g, 2,0 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (9,2 ml) se trató con azida sódica (0,41 g, 6,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 5 horas antes de enfriarse a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo/agua (2:1, 150 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 25 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, dando el material en bruto (1,12 g) que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/heptanos, proporcionando **C196** en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 0,78 g, 1,4 mmol, 71 %. CLEM  $m/z$  554,2 (M+H)<sup>+</sup>.

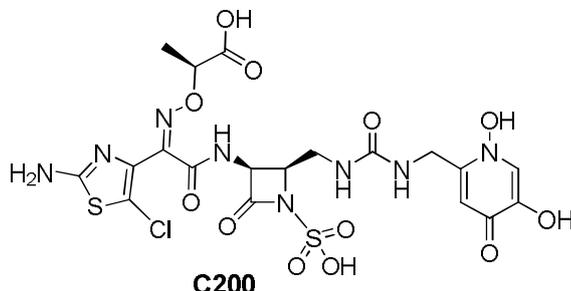
**Etapas 5: Preparación de C197.** En una atmósfera de nitrógeno, una solución de **C196** (0,78 g, 1,41 mmol) en etanol (80 ml) se cargó con óxido de platino (IV) (0,16 g, 0,71 mmol). La mezcla se purgó con hidrógeno y se presurizó a 206,84 kPa (30 psi) de hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla, se filtró a través de Celite y la torta de filtro se aclaró con etanol. El filtrado se concentró, proporcionando **C197** en forma de un sólido de color gris claro. Rendimiento: 0,74 g, 1,4 mmol, 100 %. CLEM  $m/z$  528,2 (M+H)<sup>+</sup>. Tiempo de retención de HPLC 3,199 minutos; columna Zorbax SB-CN (StableBond Analytical) (4,6 x 150 mm, 5,0 μm); caudal 2,8 ml/minuto; detección UV 210 nm, 230 nm, y 254 nm; fase móvil: disolvente A = ácido fosfórico (0,2 %) en agua, disolvente B = acetonitrilo (100 %); gradiente de elución: 0-8,00 minutos de disolvente A (90 %) y disolvente B (10 %), 8,00-9,00 minutos de disolvente A (10 %) y disolvente B (90 %), 9,00-10,00 minutos de disolvente A (95 %) y disolvente B (5 %) tiempo de realización total 10 minutos.

**Etapas 6: Preparación de C198.** Una solución de **C26-mesilato** (1,0 g, 2,3 mmol) y N,N'-carbonildiimidazol (0,43 g, 2,6 mmol) en THF anhidro (20 ml) se enfrió a 0 °C, se trató gota a gota con trietilamina (0,7 ml, 4,7 mmol) y se dejó en agitación a 0 °C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se trató con una solución de **C197** (0,74 g, 1,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) y se dejó en agitación durante 16,5 horas antes de diluirse con acetato de etilo (100 ml). La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml), la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, dando el material en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente 2-propanol/acetato de etilo, proporcionando **C198** en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 0,51 g, 0,57 mmol, 46 %. CLEM  $m/z$  890,4 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapas 7-8: Preparación de C199.** Se convirtió **C198** en **C199** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2-3. El Procedimiento B de la cromatografía proporcionó **C199**. CLEM  $m/z$  634,0 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,17 (s, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,32-6,25 (m, 1H), 5,14 (dd, J = 8,4, 5,7 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 3,95-3,89 (m, 1H), 3,61-3,52 (m, 1H), 3,28-3,18 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,38 (s, 3H).

**Ejemplo 34**

**ácido (2S)-2-(((1Z)-1-(2-amino-5-cloro-1,3-tiazol-4-il)-2-((2R,3S)-2-(((1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil]carbamoil]amino)metil]-4-oxo-1-sulfoazetid-3-il]amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)propanoico (C200).**



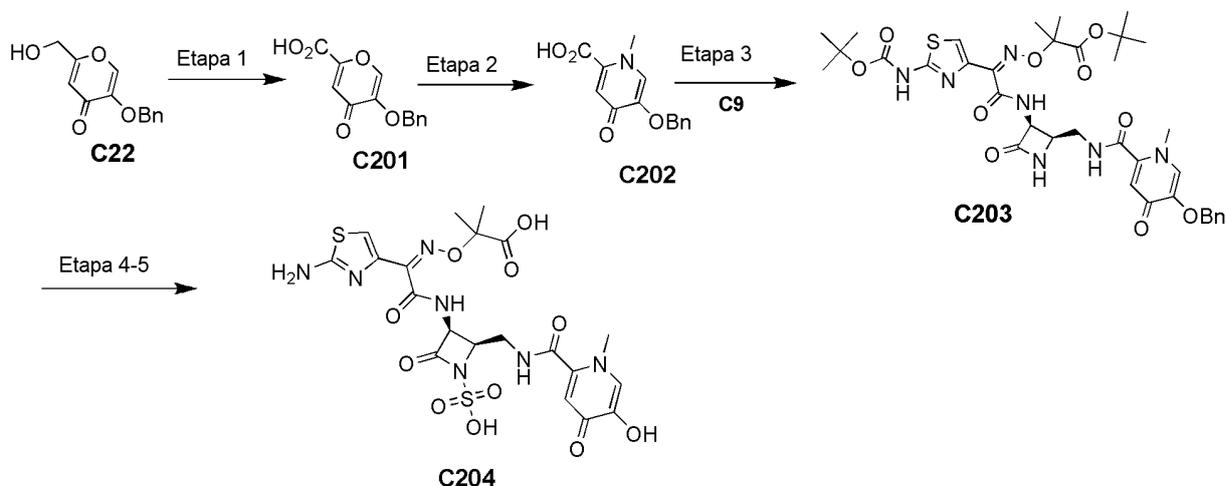
5

**C200** se preparó mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 33. El Procedimiento B de la cromatografía proporcionó **C200**. CLEM  $m/z$  651,3 (M-H)<sup>-</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,39 (s a, 2H), 7,26-7,18 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,37-6,33 (m, 1H), 5,14 (dd, J = 8,6, 5,1 Hz, 1H), 4,60 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,17-3,08 (m, 1H), 1,35 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

10

**Ejemplo 35**

**ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((2R,3S)-2-(((5-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)carbamil]amino)metil]-4-oxo-1-sulfoazetid-3-il]amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropanoico (C204).**



15 **Etapa 1: Preparación de C201.** Una solución de **C22** (50,0 g, 215 mmol) y 2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oxilo (2,40 ml, 15,1 mmol) en acetonitrilo (850 ml) a 20 °C en un matraz de fondo redondo de tres bocas se trató con un tampón fosfato sódico 0,67 M (600 ml de mezcla 1:1 de fosfato diácido sódico 0,67 M y fosfato ácido sódico 0,67 M = pH 6,7). Una solución de clorito sódico se preparó disolviendo clorito sódico al 80 % (48,7 g) en agua (180 ml) y una solución diluida de hipoclorito sódico se preparó diluyendo lejía (hipoclorito sódico al 5,25 %, 4,31 mmol, 6,10 ml) en agua (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a 35 °C y el clorito sódico diluido y las soluciones de lejía diluida se añadieron mediante un embudo de adición al 10 % de una vez durante 20 minutos. Después de que se completara la adición, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (150 ml). El pH se ajustó a 8,0 con adición de hidróxido sódico 2,0 N (aproximadamente 100 ml). La mezcla se vertió en una solución de sulfito sódico (54,0 g en 800 ml de agua) mientras se mantenía una temperatura de <20 °C. Después de 30 minutos, la mezcla se extrajo con metil terc-butil éter. La fase orgánica se desechó y la fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 2,0 N (aproximadamente 200 ml) a pH = 2 dando como resultado un precipitado de color blanco. El precipitado se recogió por filtración, proporcionando **C201** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 39,8 g, 161 mmol, 75 %. CLEM  $m/z$  247,3 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,31 (s, 1H), 7,42-7,31 (m, 5H), 6,87 (s, 1H), 4,95 (s, 2H).

20 **Etapa 2: Preparación de C202.** **C202** se preparó como en el documento WO 2008/116301, ejemplo 22, página 66. Rendimiento: 1,22 g, 4,69 mmol, 57,7 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,02 (s, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,39-7,31 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,07 (s, 3H).

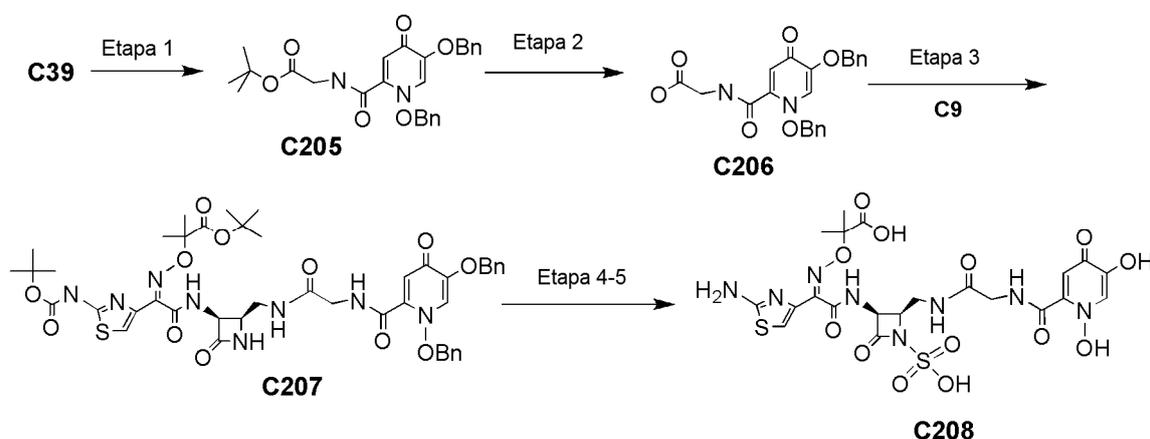
30

**Etapas 3: Preparación de C203.** Una solución de **C9** (750 mg, 1,42 mmol) y **C202** (425 mg, 1,64 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml) se trató con hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metileno]-N-metilmetanaminio (1,12 g, 2,85 mmol) y bicarbonato sódico (301 mg, 2,85 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (40 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El precipitado resultante se filtró, se lavó dos veces con agua y una vez con heptano. La torta húmeda se secó al vacío, proporcionando un sólido en bruto. La cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano-metanol proporcionó **C203** en forma de un sólido. Rendimiento: 817,5 mg, 1,06 mmol, 74,8 %. CLEM  $m/z$  768,3 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapas 4-5: Preparación de C204.** Se convirtió **C203** en **C204** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2-3. El Procedimiento A de la cromatografía proporcionó **C204**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,88-8,80 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,32 (s a, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,18 (dd, J = 8,2, 5,6 Hz, 1H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,63-3,48 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,38 (s, 3H). CLEM  $m/z$  600,3 (M-H)<sup>-</sup>.

### Ejemplo 36

**ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((2R,3S)-2-[(N-[(1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)carbonil]glicil]amino)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropanoico (C208).**



**Etapas 1: Preparación de C205.** Una solución de **C39** (315 mg, 0,90 mmol) y trietilamina (318 mg, 3,14 mmol) en diclorometano (7 ml) se trató con glicinato de terc-butilo (141 mg, 1,08 mmol) y hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metileno]-N-metilmetanaminio (375 mg, 0,99 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se separó y se concentró al vacío, dando un aceite de color naranja. La cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano-metanol (metanol al 0-10 %) proporcionó **C205** en forma de un aceite de color naranja. Se presumió que el rendimiento era cuantitativo y el producto se usó sin purificación adicional. CLEM  $m/z$  465,1 (M+1)<sup>+</sup>.

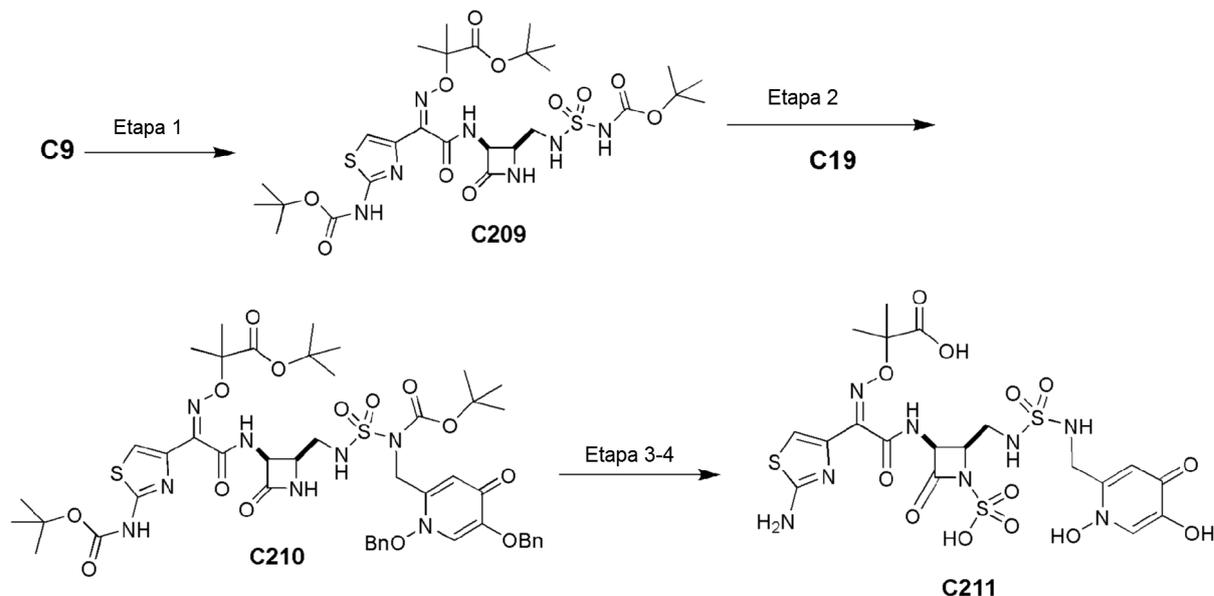
**Etapas 2: Preparación de C206.** Se disolvió **C205** en bruto (417 mg, 0,89 mmol) en ácido fórmico al 96 % (9 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, 50 °C durante 2,5 horas y después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y después se disolvió en agua y acetato de etilo. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado hasta que el pH alcanzó aproximadamente 9. La fase acuosa se separó, se acidificó con ácido clorhídrico y después se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se concentró al vacío, proporcionando **C206** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 390 mg, 0,95 mmol, 106 %. CLEM  $m/z$  409,0 (M+1)<sup>+</sup>.

**Etapas 3: Preparación de C207.** Una solución de **C206** (300 mg, 0,735 mmol) y trietilamina (260 mg, 2,57 mmol) en diclorometano (5,6 ml) se trató con **C9** (464 mg, 0,882 mmol) y después con hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metileno]-N-metilmetanaminio (364 mg, 0,956 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando una espuma de color oscuro. La cromatografía de fase inversa usando una columna Phenomenex Max-RP 150 x 21,2 mm 5 μ con un gradiente de agua, metanol, ácido fórmico al 0,1 % proporcionó **C207** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 200 mg, 0,22 mmol, 30 %. CLEM  $m/z$  917,3 (M+1)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,80 (s a, 1H), 9,33 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 9,09 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,97 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,31-7,51 (m, 10H), 7,27 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,19 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,75-3,97 (m, 3H), 3,36-3,44 (m, 1H), 3,17-3,28 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,42 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,37 (s, 3H).

**Etapas 4-5: Preparación de C208.** Se convirtió **C207** en **C208** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2-3. El Procedimiento A de la cromatografía proporcionó **C208**. CLEM  $m/z$  660,7 (M+1)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,64 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 9,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,15 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 4,02-3,95 (m, 1H), 3,95-3,83 (m, 2H), 3,59-3,50 (m, 1H), 3,35-3,26 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,42 (s, 3H).

### Ejemplo 37

**ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-(((1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil]amino)sulfonil)amino)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il]amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropanoico (C211).**



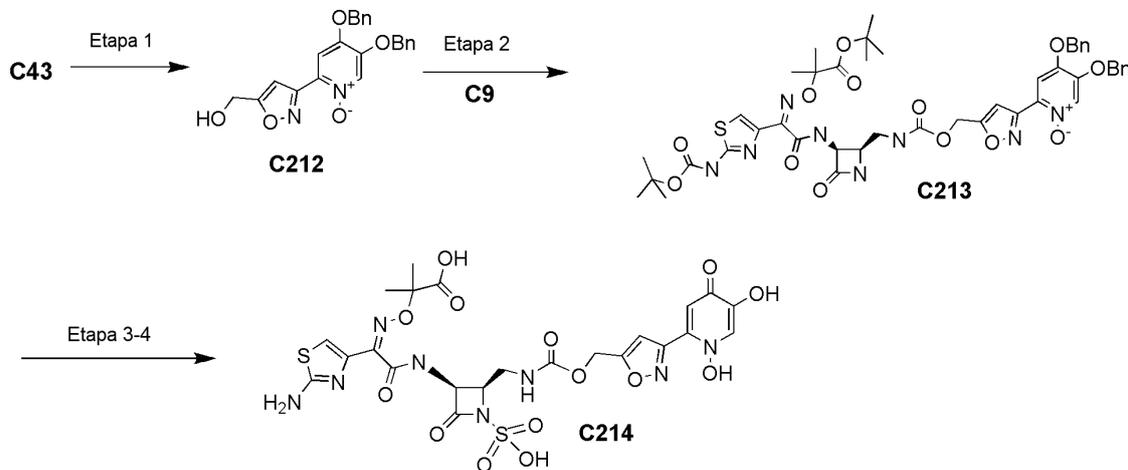
**Etapa 1: Preparación de C209.** Una solución de isocianato de clorosulfonilo (0,41 g, 2,9 mmol) en diclorometano seco (4 ml) se enfrió con un baño de hielo y se trató con una adición lenta de terc-butanol (0,48 ml, 5,0 mmol). En un matraz separado, se disolvieron **C9** (1,28 g, 2,43 mmol) y trietilamina (0,30 g, 0,42 ml, 2,9 mmol) en diclorometano seco (6 ml), se enfriaron en un baño de hielo y después se trataron con una adición lenta de la primera solución, manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 5 ml) y salmuera (2 x 5 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 5 % en diclorometano, proporcionando **C209** en forma de una espuma incolora. Rendimiento: 1,28 g, 2,06 mmol, 75 %. CLEM  $m/z$  706,2 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,69 (s a, 1H), 10,85 (s, 1H), 9,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,63 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 5,17 (ddd, J = 9,2, 5,5, 1,2 Hz, 1H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,15-2,98 (m, 2H), 1,43 (s, 9 H), 1,40 (s a, 3 H), 1,39 (s, 9 H), 1,37 (s a, 3 H), 1,36 (s, 9 H).

**Etapa 2: Preparación de C210.** Una mezcla de **C209** (0,706 g, 1,0 mmol), **C19** (0,34 g, 1,0 mmol) y trifetilfosfina (265 mg, 1,01 mmol) en THF seco (6 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con diisopropilazodicarboxilato (0,215 g, 0,211 ml, 1,06 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 1 hora, y después a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptanos al 50 % en acetato de etilo con respecto acetato de etilo al 100 %. El producto se eluyó con metanol al 10 % en acetato de etilo, proporcionando **C210** en forma de una espuma incolora. Rendimiento: 0,55 g, 0,53 mmol, 53 %. CLEM  $m/z$  1025,3 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 9,27-9,19 (m, 1H), 8,42 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,52-7,29 (m, 12H), 7,12 (s, 1H), 7,02-6,94 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,23 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,00-3,93 (m, 1H), 3,40-3,32 (m, 1H), 3,28-3,19 (m, 1H), 1,55 (s, 6H), 1,54-1,51 (m, 9H), 1,50 (s, 9H), 1,43 (s, 9H).

**Etapas 3-4: Preparación de C211.** Se convirtió **C210** en **C211** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2-3. El Procedimiento A de la cromatografía proporcionó **C211**. CLEM  $m/z$  667,3 (M-1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,90-7,84 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,85-6,79 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,21 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,20-4,12 (m, 1H), 3,43-3,34 (m, 1H), 3,27-3,17 (m, 1H), 1,41 (s, 6H).

## Ejemplo 38

2-(5-[[[[(2*R*,3*S*)-3-[[[(2*Z*)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[[(2-carboxipropan-2-il)oxi]imino]acetil]amino]-4-oxo-1-sulfoazetidín-2-il]metil]carbamoi]oxi]metil]isoxazol-3-il)-1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridinio (C214).



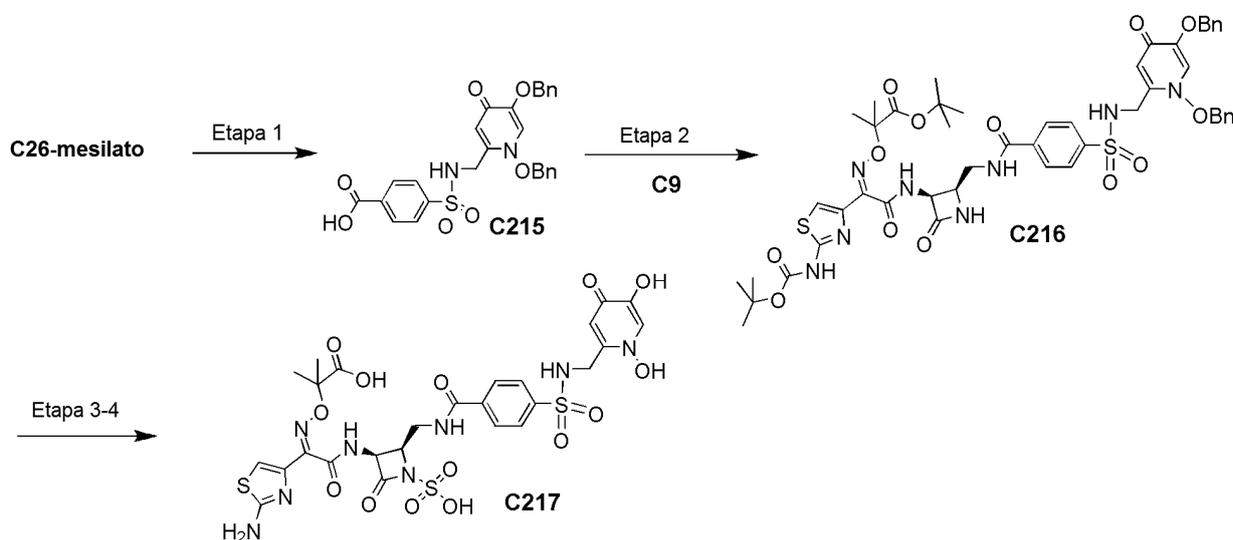
5 **Etapa 1: Preparación de C212.** Una suspensión de C43 (500 mg, 1,16 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml) a 0 °C se trató con borohidruro sódico (67 mg, 1,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y la fase orgánica se lavó con cloruro de amonio saturado (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando C212 en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 392 mg, 0,969 mmol, 84 %. CLEM *m/z* 405,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,25 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,28-7,46 (m, 10H), 7,23 (s, 1H), 5,68 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,61 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

15 **Etapa 2: Preparación de C213.** Una suspensión de C212 (387 mg, 0,957 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se trató con (diimidazol-1-il)cetona (155 mg, 0,957 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la reacción se le añadió C9 (504 mg, 0,957 mmol). La reacción se agitó durante 56 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró al vacío, dando el material en bruto en forma de un sólido. El material en bruto se purificó sobre gel de sílice (heptanos, acetato de etilo, 2-propanol), proporcionando C213 en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 370 mg, 0,387 mmol, 40 %. CLEM *m/z* 957,5 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,29 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,29-7,45 (m, 10H), 7,23 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 5,10-5,17 (m, 1H), 3,75-3,83 (m, 1H), 3,22-3,27 (m, 1H), 3,09-3,21 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,39 (s, 6H), 1,35 (s, 9H).

25 **Etapas 3-4: Preparación de C214.** Se convirtió C213 en C214 mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2-3. El Procedimiento A de la cromatografía proporcionó C214. CLEM *m/z* 701,3 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,27 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,89-6,85 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 5,14 (dd, J = 8,5, 5,6 Hz, 1H), 3,94-4,02 (m, 1H), 3,35-3,45 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).

## Ejemplo 39

ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((4-(((1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil]amino)sulfonil)benzoil]amino)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il]amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropanoico (C217).



5

**Etapa 1: Preparación de C215.** Se suspendió C26-mesilato (5,77 g, 12 mmol presumiendo 1,5 equiv. del ácido metanosulfónico) en diclorometano (50 ml) durante 20 min, después a la suspensión se le añadió fosfato potásico tribásico al 20 % (35,7 g en 150 ml de agua, 15 ml de la solución). La mezcla se agitó durante 30 min, las fases se separaron y la fase orgánica se concentró al vacío. El material restante se disolvió en acetonitrilo (20 ml). A la solución se le añadieron agua (20 ml), bicarbonato sódico (3,4 g, 40 mmol) y ácido 4-(clorosulfonil)-benzoico (2,3 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas, después se decantó en el residuo oleoso en el fondo del matraz de reacción. El acetonitrilo se retiró usando el evaporador rotatorio y la solución acuosa residual se acidificó a pH 1-2. El precipitado resultante se filtró, se lavó secuencialmente con agua, acetonitrilo y se secó a alto vacío, proporcionando **C215**. Rendimiento 3,7 g, 7,1 mmol, 71,1 %. CLEM  $m/z$  521,1 (M+1)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,45 (s, 1H) 8,46 (t, J = 6,2 Hz, 1H) 8,04-8,10 (m, 2H) 7,92 (s, 1H) 7,81-7,85 (m, 2H) 7,30-7,42 (m, 10H) 5,95 (s, 1H) 5,15 (s, 2H) 4,89-4,94 (m, 2H) 3,87 (d, J = 6,2 Hz, 2H).

10

15

**Etapa 2: Preparación de C216.** Una solución de **C215** (1,00 g, 1,9 mmol) y **C9** (1,00 g, 1,9 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (7,7 ml) se trató con hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,80 g, 2,1 mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (0,4 ml, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 7,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (100 ml), se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, dando el material en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 2-propanol/acetato de etilo, proporcionando **C216** en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 1,34 g, 1,30 mmol, 67 %. CLEM  $m/z$  1029,6 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,74 (s, 1H), 9,41 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,57 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 1,0, 1H), 8,39 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,42-7,29 (m, 10H), 7,26 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,19-5,12 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,86 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,56-3,38 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,40 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,35 (s, 3H).

20

25

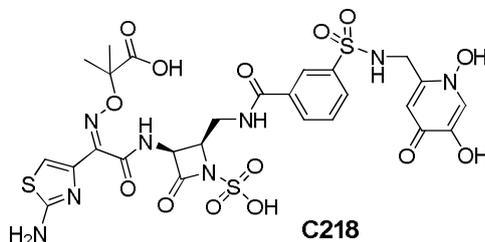
**Etapas 3-4: Preparación de C217.** Se convirtió **C216** en **C217** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2-3. El Procedimiento B de la cromatografía proporcionó **C217**. CLEM  $m/z$  773,0 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,64-8,57 (m, 1H), 8,50-8,44 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,20 (dd, J = 8,5, 5,9 Hz, 1H), 4,19-4,09 (m, 3H), 3,85-3,76 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).

30

35

## Ejemplo 40

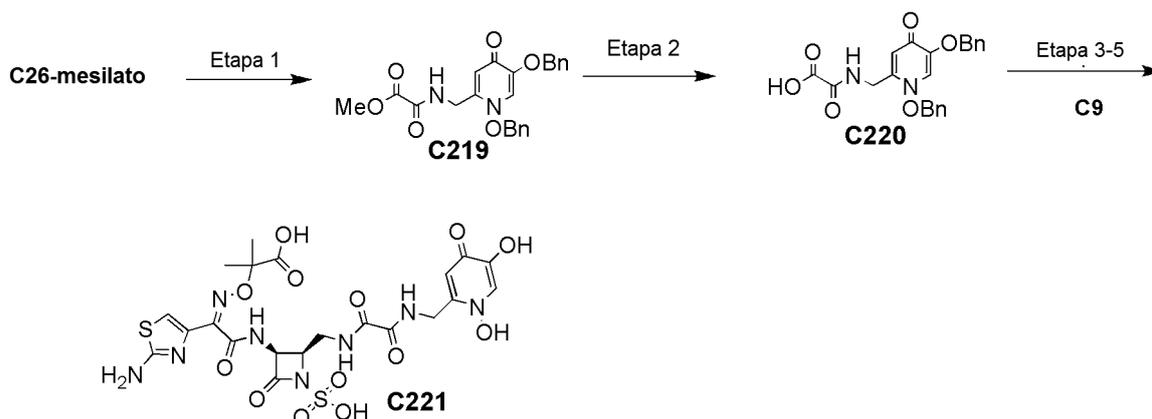
ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-(((3-(((1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil]amino)sulfonil)benzoil]amino)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il]amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropanoico (C218).



5 **C218** se preparó mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 39. El Procedimiento B de la cromatografía proporcionó **C218**. CLEM  $m/z$  773,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,36 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,65-8,58 (m, 1H), 8,57-8,51 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,21 (dd, J = 8,6, 5,8 Hz, 1H), 4,19-4,11 (m, 3H), 3,87-3,78 (m, 1H), 3,51-3,41 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).

## Ejemplo 41

ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-(((4,6-dihidroxi-3-oxociclohexa-1,4-dien-1-il)metil]amino)(oxo)acetil]amino)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il]amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropanoico (C221).



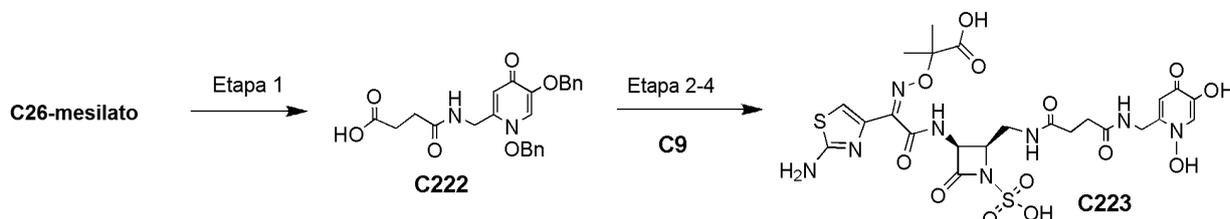
15 **Etapa 1: Preparación de C219.** Una solución de **C26-mesilato** (7,00 g, 14,6 mmol) y trietilamina (4,10 ml, 29,1 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C se trató con cloro(oxo)acetato de metilo (1,78 g, 14,6 mmol). Se formó un precipitado de color blanco después de la adición. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con diclorometano. La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. La suspensión se filtró y se concentró al vacío, proporcionando **C219** en forma de una espuma de color castaño. Rendimiento: 5,96 g, 14,1 mmol, 97 %. CLEM  $m/z$  423,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,74 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,45-7,34 (m, 3H), 7,33-7,24 (m, 7H), 7,08 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,41 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H).

20 **Etapa 2: Preparación de C220.** Una solución de **C219** (5,92 g, 14,0 mmol) en tetrahidrofurano-metanol-agua (2:2:1, 50 ml) se trató con hidróxido de litio monohidrato (764 mg, 18,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó a pH 3 con ácido clorhídrico acuoso 1 N y la suspensión sólida de color blanco resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El sólido se filtró y se lavó con agua. Para eliminar el agua residual, el sólido se congeló en un baño de hielo-acetona y se liofilizó, proporcionando **C220** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 4,29 g, 10,5 mmol, 75 %. CLEM  $m/z$  409,1 (M+H)<sup>+</sup>.

25 **Etapas 3-5: Preparación de C221.** Se convirtió **C220** en **C221** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 35 Etapa 3 y el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2-3. El Procedimiento A de la cromatografía proporcionó **C221**. EM  $m/z$  660,7 (M)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,44 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 9,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,79-8,76 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,47-7,19 (s a, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,18 (dd, J = 8,8, 5,8 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,03-3,98 (m, 1H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,38-3,22 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

## Ejemplo 42

ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((2R,3S)-2-((4-((1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil)amino)-4-oxobutanoil)amino)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropa-noico (C223).



5

**Etapa 1: Preparación de C222.** Una solución de **C26-mesilato** (7,10 g, 14,8 mmol) y trietilamina (4,16 ml, 29,6 mmol) en diclorometano (50 ml) se trató con anhídrido succínico (1,48 g, 14,8 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con diclorometano. La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró al vacío, dando **C222** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 5,80 g, 13,2 mmol, 90 %. CLEM:  $m/z$  437,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,70 (s, 1H), 7,51-7,35 (m, 10H), 7,14 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 2,65-2,60 (m, 2H), 2,58-2,53 (m, 2H).

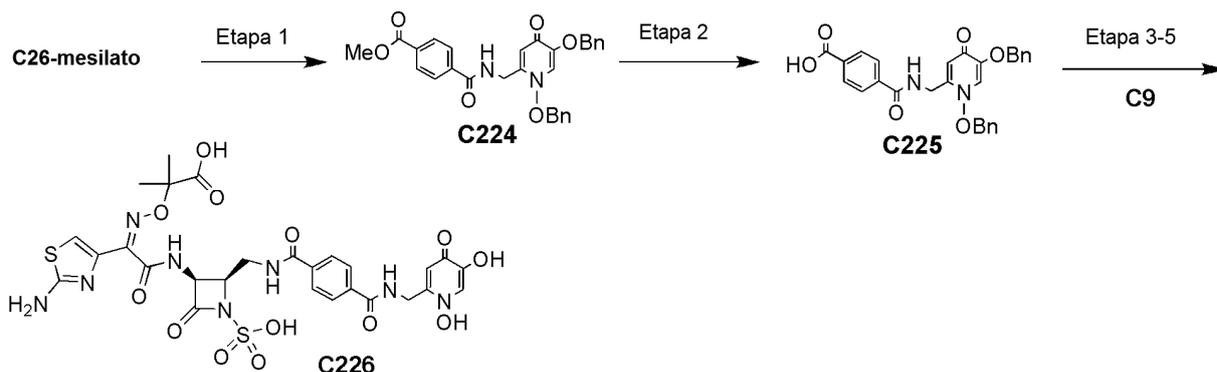
10

**Etapas 2-4: Preparación de C223.** Se convirtió **C222** en **C223** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 35 Etapa 3 y el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2-3. El Procedimiento A de la cromatografía proporcionó **C223**. EM  $m/z$  688,7 (M)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,57 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,45-7,20 (s a, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,12 (dd, J = 8,6, 5,8 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 6,0, 2H), 3,98-3,94 (m, 1H), 3,55-3,48 (m, 1H), 3,31-3,25 (m, 1H), 2,46-2,40 (m, 2H), 2,34-2,27 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,38 (s, 3H).

15

## 20 Ejemplo 43

ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((2R,3S)-2-((4-((1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil)carbamoil)benzoil)amino)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropa-noico (C226).



**Etapa 1: Preparación de C224.** Al ácido 4-(metoxicarbonil)benzoico (2,69 g, 14,9 mmol) en dimetilacetamida (25 ml) se le añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (2,72 g, 16,7 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después, se añadió gota a gota una solución de **C26-mesilato** (equivalente de ácido 1,5) (7,21 g, 15,0 mmol) y trietilamina (3,14 ml, 22,5 mmol) en dimetilacetamida (25 ml) y la agitación continuó durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con cloruro de amonio saturado (2 x 50 ml) y salmuera (100 ml) y se concentró, proporcionando 26,6 g del producto en bruto, que se disolvió de nuevo en diclorometano (50 ml) y se lavó con más agua (3 x 50 ml) eliminando la dimetilacetamida residual, proporcionando **C224** en forma de un sólido. Rendimiento: 7,3 g, 14,6 mmol, 98 %. CLEM  $m/z$  499,2 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 9,14 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,01 (c, J = 8,8 Hz, 4H), 7,21-7,46 (m, 10H), 6,94 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,53 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H).

25

30

35

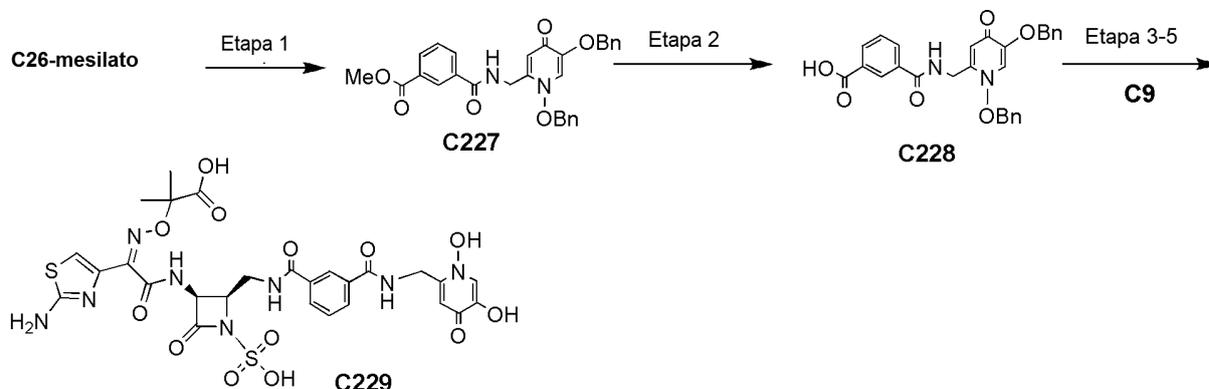
**Etapa 2: Preparación de C225.** A **C224** (7,0 g, 14 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió hidróxido de litio acuoso (0,375 M, 52 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas, después el THF

se retiró al vacío. La fase acuosa se acidificó con HCl 6 M (8 ml). El precipitado se filtró y se agitó con acetato de etilo/n-heptano (1:2, 105 ml) a temperatura ambiente durante una noche. El producto deseado se recogió por filtración y se secó a alto vacío, proporcionando **C225** en forma de un sólido. Rendimiento: 6,44 g, 13,3 mmol, 95 %. CLEM  $m/z$  485,2 (M+1)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,33-7,52 (m, 11H), 6,61 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,56 (s, 2H).

**Etapas 3-5: Preparación de C226.** Se convirtió **C225** en **C226** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 35 Etapa 3 y el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2-3. El Procedimiento A de la cromatografía proporcionó **C226**. EM  $m/z$  736,7 (M)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 9,30 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,46-8,43 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40-7,22 (s a, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,20 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,15-4,10 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,48-3,43 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

#### Ejemplo 44

ácido 2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-{{[(2R,3S)-2-{{[(3-{{[(1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil] carbamoi]benzoi]amino]metil}-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il]amino}-2-oxoetilideno]amino]oxi)-2-metilpropa-noico (C229).



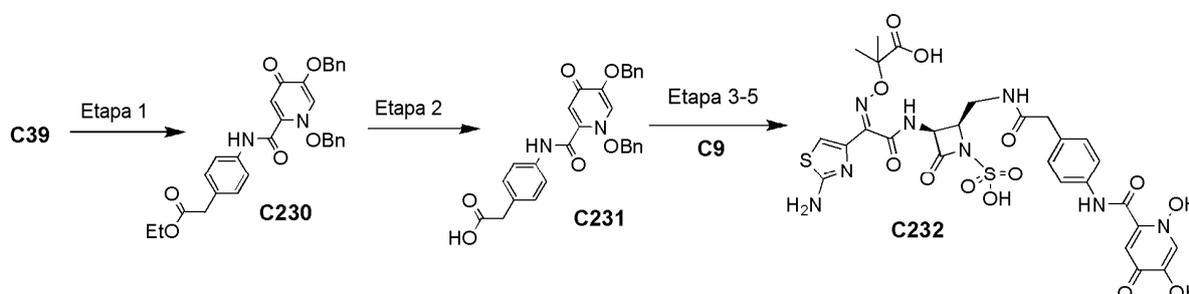
**Etapa 1: Preparación de C227.** Una suspensión de ácido 3-(metoxicarbonil)benzoico (2,91 g, 16,1 mmol) en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente se trató con 1,1'-carbonildiimidazol (2,62 g, 16,1 mmol). La mezcla de reacción se volvió transparente después de la agitación durante 5 minutos. Después de 2 horas de agitación la mezcla de reacción se trató con **C26-mesilato** (7,05 g, 14,7 mmol) y trietilamina (3,10 ml, 22,0 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido cítrico acuoso al 10 %, bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando **C227** en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 6,57 g, 13,1 mmol, 90 %. CLEM  $m/z$  499,2 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OH) δ 8,51 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 8,19 (dt, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 8,08 (dt, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,60 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,46-7,29 (m, 10H), 6,32 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,92 (s, 3H).

**Etapa 2: Preparación de C228.** Una suspensión de **C227** (4,24 g, 8,50 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) se trató con hidróxido de litio acuoso 1,0 M (9,36 ml, 9,36 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron más porciones de hidróxido de litio 1,0 N (4 x 1,0 ml de porciones) hasta que la reacción se completó. La mezcla de reacción se acidificó a pH 3 con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un sólido de color castaño (3,85 g). La purificación sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano-metanol (metanol al 1-10 %) proporcionó **C228** en forma de una espuma de color blanquecino. Rendimiento: 1,45 g, 2,99 mmol, 35 %. CLEM  $m/z$  485,2 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,52 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,19 (dt, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 8,07 (ddd, J = 7,8, 1,7, 1,2 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,59 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48-7,26 (m, 10H), 6,33 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,47 (s, 2H).

**Etapas 3-5: Preparación de C229.** Se convirtió **C228** en **C229** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 35 Etapa 3 y el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2-3. El Procedimiento A de la cromatografía proporcionó **C229**. EM  $m/z$  736,7 (M)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,40-9,29 (m, 2H), 8,46-8,41 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44-7,21 (s a, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,22 (dd, 8,2, 5,6 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,15-4,11 (m, 1H), 3,87-3,86 (m, 1H), 3,48-3,43 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

## Ejemplo 45

ácido 2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-{{(2R,3S)-2-{{[(4-{{[(1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)carbonyl]amino}fenil]acetil]amino}metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il]amino}-2-oxoetilideno]amino}oxi)-2-metilpropanoico (C232).



5

**Etapa 1: Preparación de C230.** Una solución de **C39** (2,06 g, 5,86 mmol), (4-aminofenil)acetato de etilo (1,08 g, 6,02 mmol) y amina de diisopropiletilo (1,16 ml, 6,74 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se trató con hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metileno]-N-metilmetanamio (2,34 g, 6,16 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando un sólido oleoso de color castaño. La cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 10 %-diclorometano proporcionó un aceite incoloro. El aceite se disolvió en acetato de etilo y se lavó dos veces con ácido cítrico acuoso al 10 %, dos veces con bicarbonato sódico saturado y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando **C230** en forma de un sólido de color castaño. Rendimiento: 700 mg, 1,37 mmol, 23 %. CLEM  $m/z$  513,3 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,43 (s a, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39-7,29 (m, 5H), 7,20-7,08 (m, 7H), 6,89 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,13 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

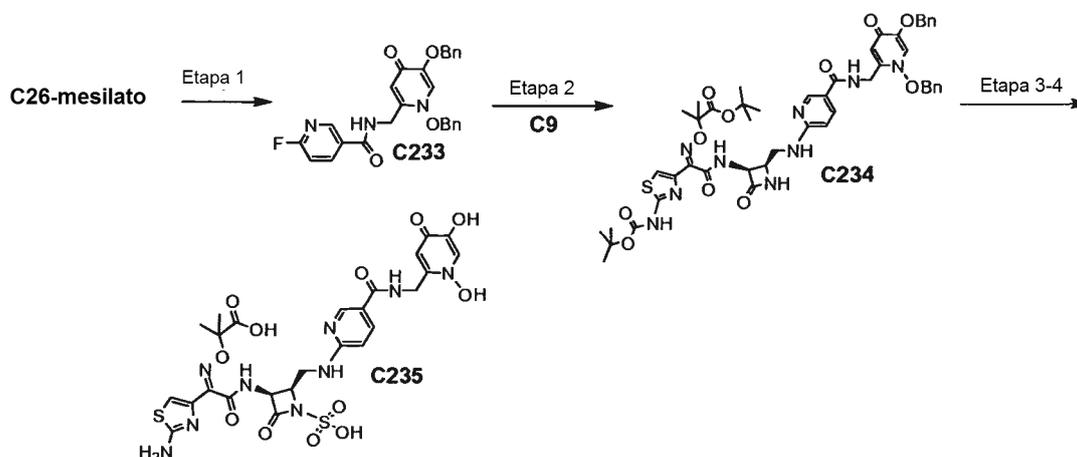
**Etapa 2: Preparación de C231.** Una solución de **C230** (700 mg, 1,37 mmol) en tetrahidrofurano-metanol-agua (2:2:1, 8,0 ml) se trató con hidróxido de litio monohidrato (86,0 mg, 2,05 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando **C231** en forma de un sólido de color dorado amarillo. Rendimiento: 675 mg, 1,39 mmol, 102 %. CLEM  $m/z$  485,3 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,27 (s a, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,47-7,30 (m, 10H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,53 (s, 2H).

**Etapas 3-5: Preparación de C232.** Se convirtió **C231** en **C232** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 35 Etapa 3 y el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2-3. El Procedimiento B de la cromatografía proporcionó **C232**. CLEM  $m/z$  736,8 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,28 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 6,6, 3,6 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,15 (dd, J = 8,6, 5,8 Hz, 1H), 3,99 (dt, J = 7,8, 5,8 Hz, 1H), 3,57-3,49 (m, 1H), 3,33 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,31-3,22 (m, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

30

## Ejemplo 46

ácido 2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-{{[(2R,3S)-2-{{[(5-{{[(1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil] carbamoil]piridin-2-il)amino]metil}-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il]amino}-2-oxoetilideno]amino}oxi)-2-metilpropa-noico (C235).



5

**Etapa 1: Preparación de C233.** Una solución de ácido 6-fluoronicotínico (0,50 g, 3,5 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (0,63 g, 3,9 mmol) en dimetilacetamida (6,0 ml) se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La solución se trató gota a gota con una solución de **C26-mesilato** (1,7 g, 3,5 mmol) y trietilamina (0,75 ml) en dimetilacetamida (6,0 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 horas antes de que se inactivara con agua (10 ml). El producto deseado se extrajo en diclorometano (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa 0,33 M de ácido cítrico (2 x 10 ml), se concentraron al vacío, dando 10 ml, se lavaron con agua (3 x 5 ml) y se concentraron al vacío, dando el material en bruto (1,05 g) que se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de 2-propanol/acetato de etilo), proporcionando **C233** en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 0,53 g, 1,15 mmol, 33 %. CLEM  $m/z$  460,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,29 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,43 (td, J = 6,4, 1,8 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,56-7,32 (m, 11H), 6,02 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,44 (d, J = 4,6 Hz, 2H).

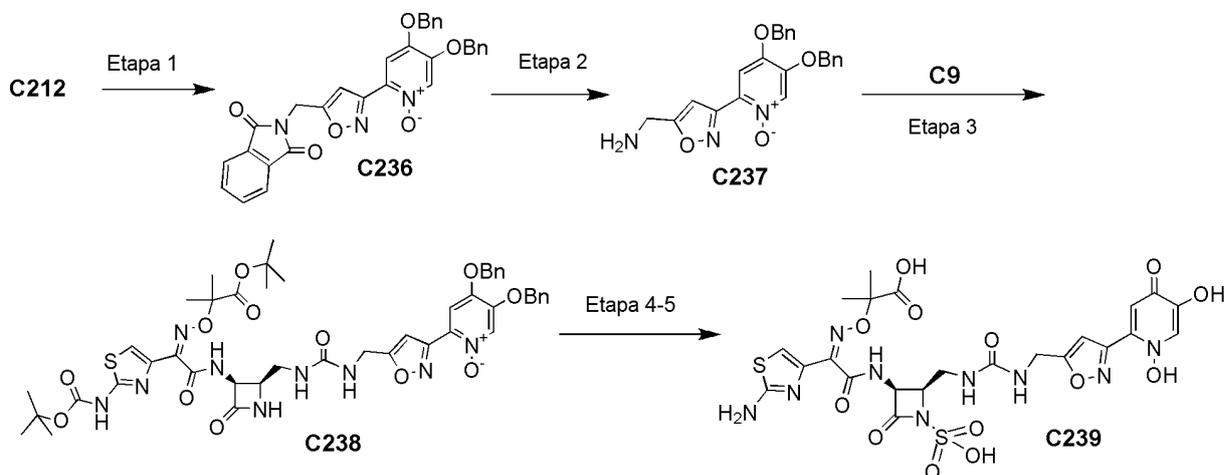
**Etapa 2: Preparación de C234.** Una solución de **C233** (0,17 g, 0,37 mmol) y **C9** (0,23 g, 0,44 mmol) en dimetilsulfóxido deuterado (0,5 ml) se agitó a 60 °C durante 27 horas y después a 65 °C durante 19 horas. Se añadió más cantidad de **C9** (0,08 g, 0,15 mmol) y la reacción se agitó a 65 °C durante 10,5 horas. Se añadió más cantidad de dimetilsulfóxido deuterado (0,2 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 65 °C durante 16,5 horas. Después, cuatro reacciones diferentes realizadas en condiciones similares se combinaron con la reacción que se ha descrito y se concentró al vacío (2,3 torr, temperatura ambiente, 94 horas), dando un material en bruto. El material en bruto combinado se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice y un gradiente de 2-propanol/acetato de etilo, proporcionando **C234** en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 0,40 g, 0,41 mmol, 78 %. CLEM  $m/z$  966,5 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapas 3-4: Preparación de C235.** Se convirtió **C234** en **C235** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2-3. El Procedimiento B de la cromatografía proporcionó **C235**. CLEM  $m/z$  710,3 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,97 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,00-7,91 (m, 1H), 7,38-7,21 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,21 (dd, J = 8,6, 5,5 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,09-4,03 (m, 1H), 3,78-3,55 (m, 2H), 1,41 (s, 6H).

30

## Ejemplo 47

ácido 2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-{{[(2R,3S)-2-{{[[[3-(1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)isoxazol-5-il]metil}carbamoil)amino]metil}-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il]amino}-2-oxoetilideno]amino]oxi)-2-metilpropa-noico (C239).



5

**Etapa 1: Preparación de C236.** A una solución de **C212** (1,0 g, 2,5 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se le añadieron ftalimida (735 mg, 4,95 mmol) y trifetilfosfina (983 mg, 3,71 mmol). A la suspensión resultante se le añadió dibencil éster del ácido azodicarboxílico (872 mg, 3,71 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 56 horas. La reacción se interrumpió con agua (25 ml) y se diluyó con diclorometano (150 ml). La fase orgánica se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró al vacío, dando el material en bruto en forma de un sólido. El material en bruto se purificó sobre gel de sílice (heptanos, acetato de etilo, 2-propanol), proporcionando **C236** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 280 mg, 0,525 mmol, 21,0 %. CLEM  $m/z$  534,3 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,24 (s, 1H), 7,83-7,93 (m, 4H), 7,52 (s, 1H), 7,28-7,45 (m, 11H), 5,25 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 5,00 (s, 2H).

10

**Etapa 2: Preparación de C237.** A una suspensión de **C236** (434 mg, 0,813 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió hidrazina hidrato (0,2 ml, 4,06 mmol). La reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 hora. La reacción se filtró caliente y el sólido se lavó con diclorometano. El filtrado se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los sólidos que precipitaron se recogieron por filtración. Los sólidos combinados proporcionaron **C237** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 336 mg, 0,833 mmol, cuantitativo. CLEM  $m/z$  404,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,25 (s, 1H) 7,54 (s, 1H) 7,28-7,46 (m, 10H) 7,20 (s, 1H) 5,27 (s, 2H) 5,24 (s, 2H) 3,83 (d, J = 0,8 Hz, 2H).

20

**Etapa 3: Preparación de C238.** Una suspensión de **C237** (330 mg, 0,818 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se trató con 1,1'-carbonildiimidazol (133 mg, 0,818 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la reacción se le añadió **C9** (431 mg, 0,818 mmol). La reacción se agitó durante 4 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró al vacío, dando el material en bruto en forma de un sólido. El material en bruto se purificó sobre gel de sílice (heptanos, acetato de etilo, 2-propanol), proporcionando **C238** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 334 mg, 0,349 mmol, 42,7 %. CLEM  $m/z$  956,4 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,20 (s a, 1H), 8,24 (s, 1H) 8,20 (s, 1H) 7,53 (s, 1H) 7,30-7,46 (m, 10H), 7,25 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,98 (s a, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 5,11-5,20 (m, 1H), 4,34-4,48 (m, 2H), 3,65-3,77 (m, 1H), 2,82 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 2,67 (dd, J = 12,9, 7,2 Hz, 1H), 1,43 (s, 6H) 1,36 (s, 18H).

25

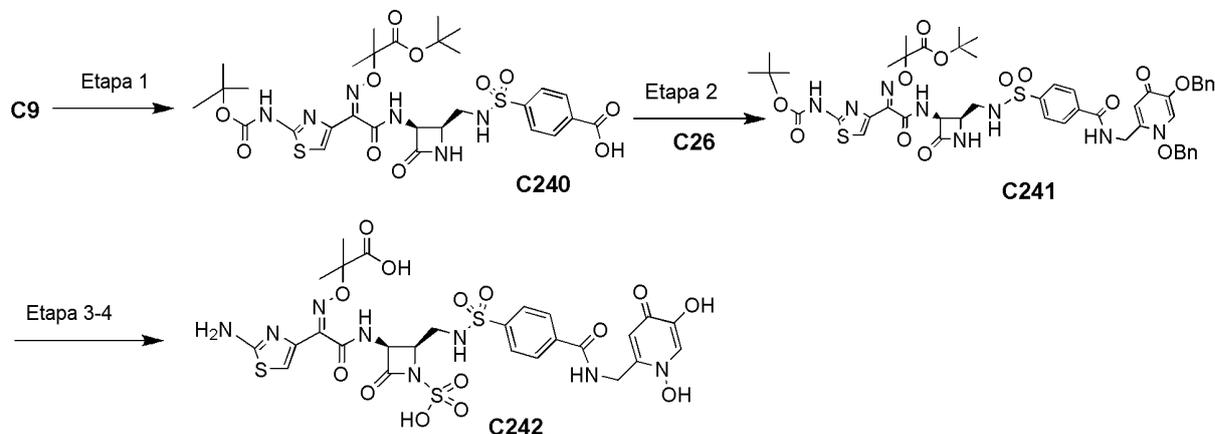
30

**Etapas 4-5: Preparación de C239.** Se convirtió **C238** en **C239** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2-3. El Procedimiento A de la cromatografía proporcionó **C238**. CLEM  $m/z$  698,2 (M-H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,10 (s a, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,06 (s a, 1H), 5,14 (dd, J = 8,9, 5,9 Hz, 1H), 4,30-4,37 (m, 2H), 3,86-3,93 (m, 1H), 3,54-3,65 (m, 1H), 3,14-3,26 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,38 (s, 3H).

35

## Ejemplo 48

ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-(((4-(((1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil] carbamoyl]fenil)sulfonyl]amino)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il]amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropanoico (C242).



5

**Etapa 1: Preparación de C240.** Una solución de C9 (1,05 g, 2,0 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se trató con una solución de bicarbonato sódico (0,86 g, 10 mmol) en agua (10 ml) seguido de una suspensión de ácido 4-(clorosulfonyl)-benzoico en acetonitrilo (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se acidificó con ácido cítrico al 1 % para formar un precipitado. El precipitado se recogió por filtración y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/heptano del 20 al 100 % de acetato de etilo, proporcionando C240. Rendimiento: 0,92 g, 1,3 mmol, 65 %. CLEM  $m/z$  711,2 (M+H)<sup>+</sup>.

10

**Etapa 2: Preparación de C241.** Una mezcla de C240 (0,48 g, 0,68 mmol), C26 (0,23 g, 0,68 mmol) en diclorometano (15 ml) se trató con hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metileno]-N-metilmetanaminio (0,27 g, 0,68 mmol) y trietilamina (0,07 g, 0,1 ml, 0,68 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con ácido cítrico al 1 % (3 x 10 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo, se filtró a través de una capa de gel de sílice, que se aclaró con acetato de etilo. La concentración de los filtrados proporcionó C241. Rendimiento 0,42 g, 0,41 mmol, 60 %. CLEM  $m/z$  1029,3 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,94 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,2 Hz, 2 H) 7,84 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,42-7,14 (m, 10H), 7,11-7,01 (m, 1H), 6,35-6,19 (m, 1H), 5,10 (s a, 2H), 5,08-4,99 (m, 1H) 4,84-4,78 (m, 1 H), 4,83-4,72 (m, 2 H), 4,53-4,38 (m, 2H), 3,58-3,40 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,23- 3,07 (m, 1H), 1,51-1,29 1,48 (s a, 3H), 1,44 (s, 9H,) 1,39 (s a, 3H), 1,35 (s, 9H).

15

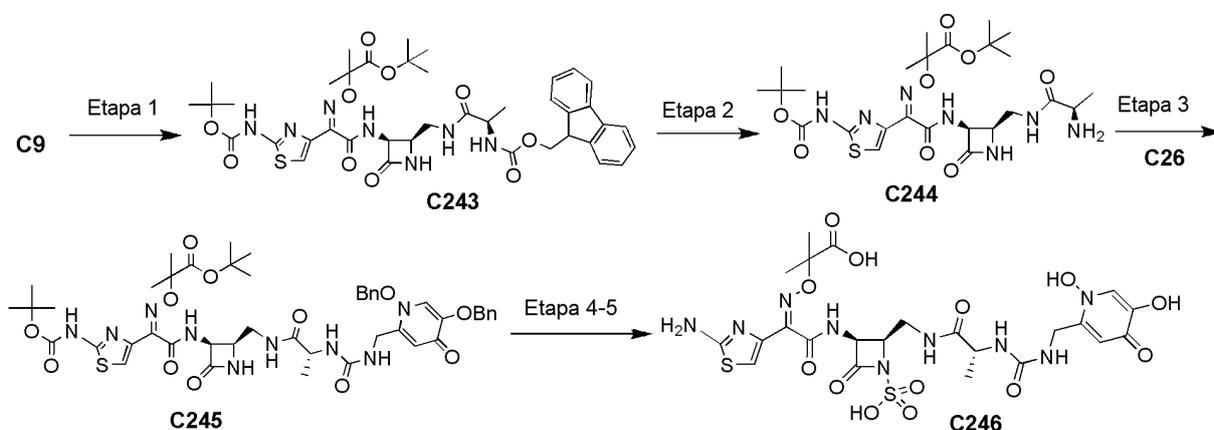
20

**Etapas 3-4: Preparación de C242.** Se convirtió C241 en C242 mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2-3. El Procedimiento B de la cromatografía proporcionó C242. CLEM  $m/z$  773,3 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,76-12,40 (m, 1H), 9,40 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 9,16 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,11 (s a, 1H), 8,09 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,34- 7,19 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,11 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 4,60-4,54 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,23-3,17 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,37 (s, 3H).

25

## Ejemplo 49

ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-(((N-(((1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil] carbamoil]-D-alanil)amino]metil)-4-oxo-1-sulfoazetidin-3-il]amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropa-noico (C246).



5

**Etapa 1: Preparación de C243.** Una solución de C9 (1,05 g, 2,0 mmol) en diclorometano (15 ml) se trató con N-[(9H-fluoren-9-ilmeto)carbonil]-D-alanina (0,64 g, 2,0 mmol), hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metileno]-N-metilmetanaminio (0,80 g, 2,0 mmol) y trietilamina (0,29 ml, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se lavó con ácido cítrico al 1 % (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice con un gradiente de heptano al 50 % en acetato de etilo con respecto a acetato de etilo al 100 % a isopropanol al 10 % en acetato de etilo proporcionó C243. Rendimiento 0,5 g, 0,6 mmol, 30 %. CLEM  $m/z$  820,3 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,87-8,76 (m, 1H), 8,01 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,52 (dd, J = 7,4, 3,3 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,29-7,22 (m, 5H), 6,49-6,42 (m, 1H), 5,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,17-5,12 (m, 1H), 4,29-4,17 (m, 3H), 4,11 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,65-3,58 (m, 1H), 1,55 (s, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,42 (s, 9H), 1,38 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

10

15

**Etapa 2: Preparación de C244.** Una solución de C243 (1,0 g, 1,2 mmol) en diclorometano (15 ml) se trató con morfolina (3,0 g, 34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se lavó con agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice con acetato de etilo y después se eluyó con trietilamina al 10 % en 1:1 de isopropanol/acetato de etilo proporcionó C244. Rendimiento 0,47 g, 0,79 mmol, 65 %. CLEM  $m/z$  598,3 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91-7,82 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 5,97-5,93 (m, 1H), 5,21-5,17 (m, 1H), 4,07-3,98 (m, 2H), 3,72-3,68 (m, 1H), 3,64 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,32-3,22 (m, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,51 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

20

25

**Etapa 3: Preparación de C245.** Una solución de 1,1'-carbonildiimidazol (0,16 g, 1,0 mmol) en diclorometano seco (5 ml) se trató con una solución de C26 (336 mg, 1,0 mmol) en diclorometano seco (10 ml) a través de una adición lenta durante 20 min. A la solución resultante se le añadió C244 (0,47 g, 0,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas y después se lavó con bicarbonato sódico acuoso. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando C245 impuro. Rendimiento 0,84 g, 0,70 mmol, 89 %. CLEM  $m/z$  960,5 (M+H)<sup>+</sup>. El producto se usó sin purificación adicional.

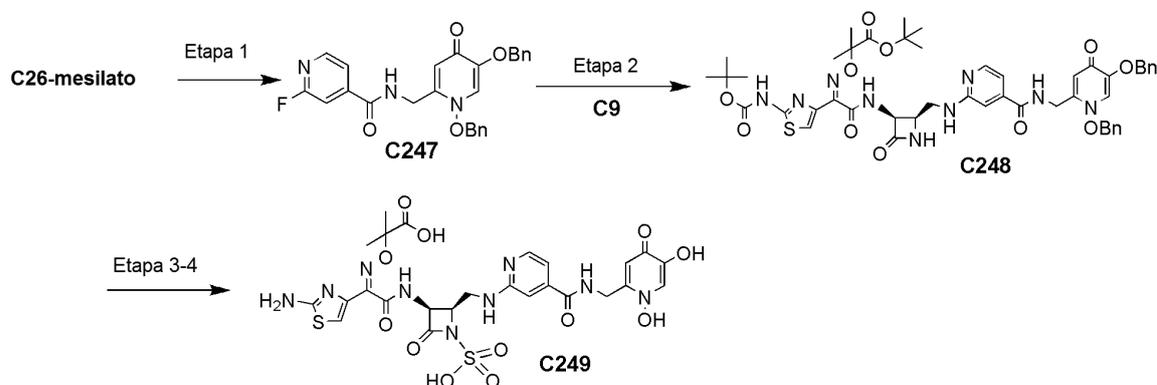
30

**Etapas 4-5: Preparación de C246.** Se convirtió C245 en C246 mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2-3. El Procedimiento B de la cromatografía proporcionó C246. CLEM  $m/z$  704,3 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 13,03-12,22 (m, 2H), 9,20 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,4, 2,9 Hz, 1H), 7,28 (s a, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,73-6,65 (m, 3H), 5,16 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 4,00 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 3,94 (ddd, J = 4,1, 3,3, 1,9 Hz, 1H), 3,66 (cd, J = 3,9, 3,1 Hz, 1H), 3,22-3,13 (m, 1H), 1,39 (s, 3 H) 1,38 (s, 3 H) 1,18 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

35

## Ejemplo 50

ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-(((4-(((1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil)carbamoil)piridin-2-il)amino)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il]amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropanoico (C249).



5

**Etapa 1: Preparación de C247.** Al ácido 2-fluoropiridina-4-carboxílico (1,48 g, 10,5 mmol) en dimetilacetamida (15 ml) se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (2,20 g, 13,6 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después, se añadió gota a gota una solución de **C26-mesilato** (equivalente de ácido 1,5) (5,05 g, 10,5 mmol) y trietilamina (2,20 ml, 15,8 mmol) en dimetilacetamida (20 ml) y la agitación continuó durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución de ácido cítrico (21 g de ácido cítrico monohidrato en 300 ml de agua, 2 x 50 ml) y agua (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, proporcionando un sólido de color blanco, que se trituró con n-heptano (250 ml) para retirar la dimetilacetamida residual. **C247** se recogió por filtración, proporcionando un sólido de color blanco. Rendimiento: 3,10 g, 6,7 mmol, 64 %. CLEM  $m/z$  460,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  ppm 9,53 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,39-7,48 (m, 3H), 7,18-7,36 (m, 7H), 6,93 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,53 (d, J = 5,5 Hz, 2H).

10

15

**Etapa 2: Preparación de C248.** Una mezcla de **C9** (0,53 g, 1 mmol) y **C247** (0,46 g, 1,0 mmol) en DMSO-*d*<sub>6</sub> (2 ml) se agitó en una corriente de nitrógeno a 55 °C durante 5 días. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (15 ml), se lavó con agua (10 ml). La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/isopropanol, gradiente de isopropanol del 0 al 50 %, proporcionando **C248**. Rendimiento: 0,2 g, 0,2 mmol, 21 %. CLEM  $m/z$  966,5 (M+H)<sup>+</sup>.

20

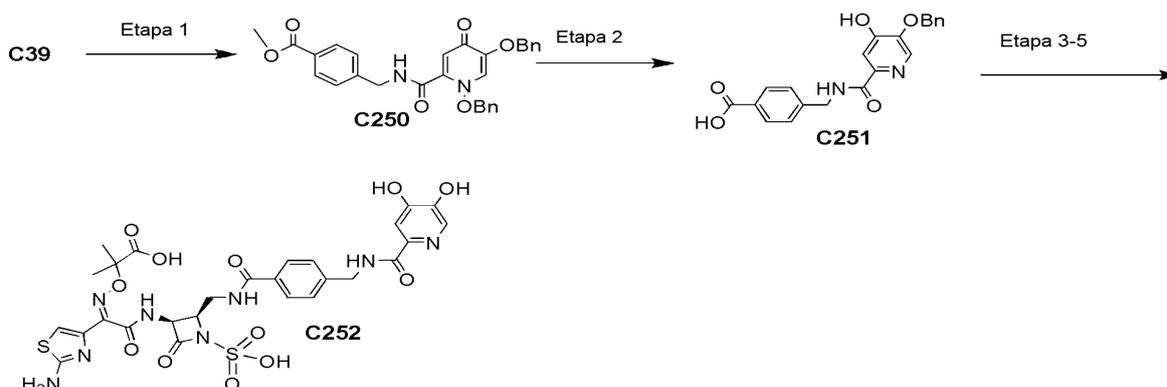
**Etapas 3-4: Preparación de C249.** Se convirtió **C248** en **C249** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2-3. El Procedimiento B de la cromatografía proporcionó **C249**. CLEM  $m/z$  710,3 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 9,28-9,22 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,06 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,51-7,27 (m, 2H), 6,99-6,92 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,21 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,11 (c, J = 6,0 Hz, 1H), 3,75-3,57 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,38 (s, 3H).

25

## Ejemplo 5

ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-(((4-(((4,5-dihidroxipiridin-2-il)carbonil]amino)metil)benzoil]amino)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il]amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropanoico (252).

30



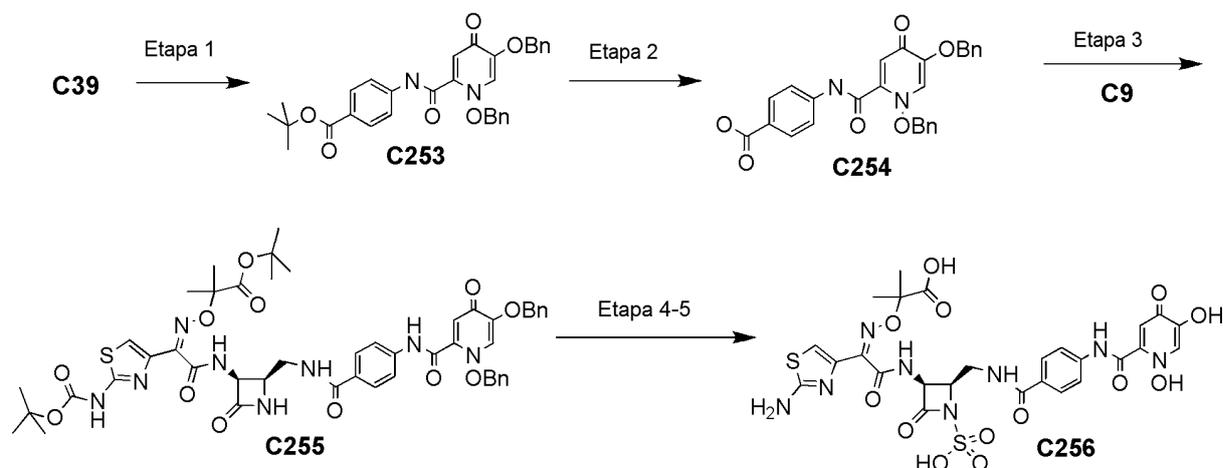
**Etapa 1: Preparación de C250.** A una suspensión de **C39** (3,03 g, 8,6 mmol) en dimetilacetamida (10 ml) se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1,40 g, 8,6 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Una suspensión de sal clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato de metilo (1,74 g, 8,6 mmol) y se añadió gota a gota trietilamina (1,20 ml, 8,6 mmol) en dimetilacetamida (10 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 60 ml). La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado al 30 % (30 ml). El precipitado de color blanco que se formó en la fase acuosa se recogió por filtración, proporcionando 1,38 g de **C250** puro. Después, la fase orgánica se lavó con una solución de ácido cítrico (7,2 g de ácido cítrico monohidrato en 100 ml de agua, 2 x 50 ml) y agua (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, proporcionando un sólido de color blanco, que se trituró con n-heptano (150 ml) para retirar la dimetilacetamida residual. El producto deseado se recogió por filtración, proporcionando 1,74 g más de **C250** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 3,1 g, 6,2 mmol, 72 %. CLEM  $m/z$  499,2 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,51 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,33-7,48 (m, 12H), 6,24 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,51 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H).

**Etapa 2: Preparación de C251.** A **C250** (1,38 g, 2,8 mmol) en THF (7 ml) se le añadió hidróxido de litio acuoso (0,5 M, 7 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y después se trató con ácido clorhídrico 1 M (1 ml, 1 mmol), agua (2 ml) y THF (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 31 horas y después se trató con más cantidad de hidróxido de litio (0,375 M, 6,6 ml). Después de 21 horas se añadió más cantidad de hidróxido de litio (1 M, 3 ml) y de THF (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 23 horas. Una segunda extracción de **C250** (1,74 g, 3,5 mmol) se trató de una forma similar a la de anteriormente. Las dos mezclas de reacción en bruto se combinaron y se lavaron con diclorometano (50 ml). La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 4 M (4,7 ml) con refrigeración en un baño de hielo. El precipitado se filtró, se lavó con hielo-agua (10 ml) y se secó a alto vacío, proporcionando 2,1 g de **C251** en bruto. El **C251** en bruto se trituró con acetonitrilo (30 ml) a temperatura ambiente durante una noche. El producto deseado se recogió por filtración y se secó a alto vacío, proporcionando **C251** en forma de un sólido. Rendimiento: 1,2 g, 3,2 mmol, 44 %. CLEM  $m/z$  379,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,20 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 8,16 (s a, 1H), 7,88 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,31-7,54 (m, 8H), 5,26 (s, 2H), 4,50 (d, J = 6,4 Hz, 2H).

**Etapas 3-5: Preparación de C252.** Se convirtió **C251** en **C252** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 39, Etapa 2 y el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2-3. El Procedimiento B de la cromatografía proporcionó **C252**. CLEM  $m/z$  721,8 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,47 (s a, 1H), 9,35 (d, J = 9,35, 1H), 8,28 (dd, J = 7,8, 2,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,20 (dd, J = 8,6, 5,5 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,11-4,05 (m, 1H), 3,87-3,79 (m, 1H), 3,43-3,34 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

### Ejemplo 52

ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-(((4-(((1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)carbonyl)amino)benzoyl)amino)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico (**C256**).



**Etapa 1: Preparación de C253.** Una solución de **C39** (2,09 g, 5,96 mmol), 4-aminobenzoato de terc-butilo (1,15 g, 5,96 mmol) y amina de diisopropiletilo (1,19 ml, 6,86 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se trató con hexafluorofosfato de N-((dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metileno)-N-metilmetanaminio (2,38 g, 6,26 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó 3 veces con agua y después con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando un sólido de color

castaño (3,65 g). El sólido se trituro con 1:1 de heptano-acetato de etilo y se filtró, proporcionando **C253** en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 2,85 g, 5,41 mmol, 91 %. CLEM  $m/z$  527,4 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,12 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,47-7,29 (m, 10H), 6,43 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 1,52 (s, 9H).

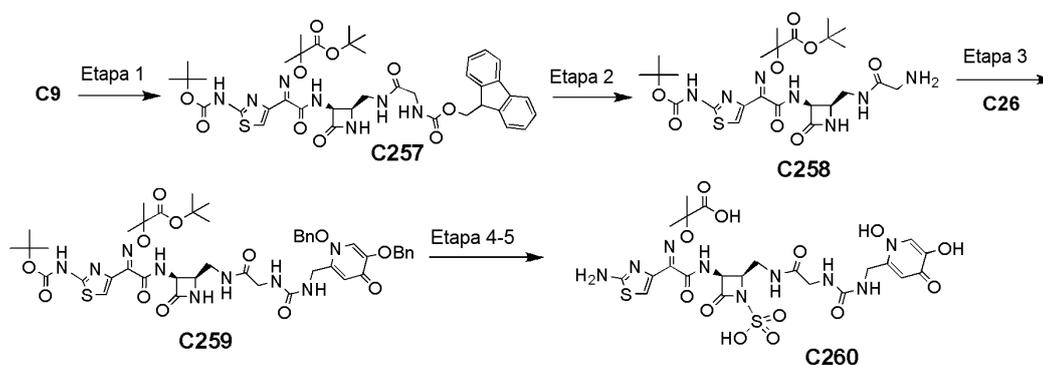
5 **Etapas 2: Preparación de C254.** Una solución de **C253** (1,40 g, 2,65 mmol) en diclorometano (15,0 ml) se trató con ácido trifluoroacético (1,5 ml) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, proporcionando un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano; se añadió éter dietílico para precipitar un sólido de color castaño. La concentración al vacío proporcionó **C254** en forma de un sólido de color castaño. Rendimiento: 1,55 g, 3,29 mmol, 124 %. CLEM  $m/z$  471,3 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,17 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,88-7,29 (m, 10H), 6,61 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,09 (s, 2H).

15 **Etapas 3: Preparación de C255.** Una suspensión de **C254** (0,61 g, 1,0 mmol) en dimetilformamida (15 ml) se trató con trietilamina (0,15 ml, 1,0 mmol) para formar una solución transparente. La mezcla de reacción se trató con **C9** (0,55 g, 1,04 mmol) y hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metileno]-N-metilmetanaminio (0,42 g, 1,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción se trató con agua (100 ml) y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y después se suspendió en diclorometano (40 ml). La suspensión se lavó con fosfato potásico tribásico al 20 %, hasta que la fase orgánica se volvió transparente. Las fases orgánicas se lavaron con una solución de salmuera y se concentró al vacío. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 2,5 al 5 % de metanol en diclorometano proporcionó **C255**. Rendimiento 0,52 g, 0,53 mmol, 51 %. CLEM  $m/z$  980,2 (M+H)<sup>+</sup>.

25 **Etapas 4-5: Preparación de C256.** Se convirtió **C255** en **C256** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2-3. El Procedimiento A de la cromatografía proporcionó **C256**. CLEM  $m/z$  723,8 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,31-11,09 (m, 1H), 11,09-10,91 (m, 1H), 9,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 7,0, 3,5 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,21 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 4,14-4,07 (m, 1H), 3,86- 3,77 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

### Ejemplo 53

ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((N-(((1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil)carbamoil)glicil)amino)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico (**C260**)



30 **Etapas 1: Preparación de C257.** Una solución de **C9** (1,05 g, 2,0 mmol) en diclorometano (15 ml) se trató con N-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]glicina (0,595 g, 2,0 mmol), hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metileno]-N-metilmetanaminio (0,80 g, 2,0 mmol) y trietilamina (0,21 g, 0,29 ml, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas y se lavó con ácido cítrico al 1 %. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando **C257**. Rendimiento 1,2 g, 1,5 mmol, 74 %. CLEM  $m/z$  806,5 (M+H)<sup>+</sup>. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

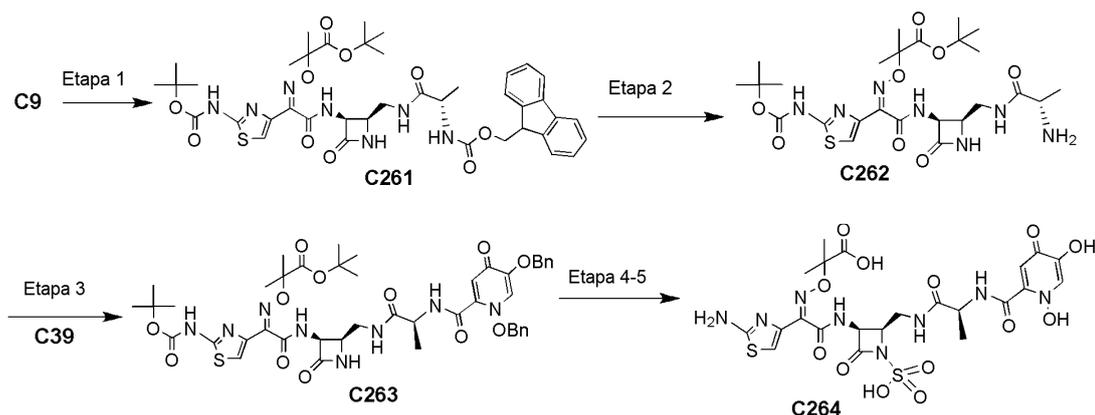
40 **Etapas 2: Preparación de C258.** Una solución de **C257** (1,2 g, 1,5 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se trató con morfolina (2 ml, 2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se formó un precipitado. La mezcla de reacción se trató con agua (50 ml) y el precipitado se retiró por filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (150 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando **C258** en forma de una espuma sólida. Rendimiento 0,79 g, 1,4 mmol, 91 %. CLEM  $m/z$  584,9 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,05-6,01 (m, 1H), 5,20 (td, J = 6,2, 2,2 Hz, 1H), 4,06- 4,01 (m, 1H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,51-3,39 (m, 2H), 3,20 (s, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,51 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,18 (s, 2H).

**Etapa 3: Preparación de C259.** A una solución de 1,1'-carbonildiimidazol (0,24 g, 1,5 mmol) en diclorometano seco (5 ml) se le añadió gota a gota una solución de **C26** (0,504 g, 1,5 mmol) en diclorometano seco (20 ml) durante 40 min. A la solución resultante se le añadió **C258** (0,78 g, 1,34 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas, se lavó con ácido cítrico al 10 % (15 ml), bicarbonato sódico acuoso (15 ml) y una solución de salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo, gradiente del 50 al 100 % de acetato de etilo, después acetato de etilo/isopropanol, gradiente del 0 al 50 % de isopropanol proporcionó **C259**. Rendimiento 0,77 g, 0,81 mmol, 60 %. CLEM  $m/z$  947,2 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,32-9,99 (m, 1H), 9,01-8,76 (m, 1H), 8,30-8,14 (m, 1H), 7,45-7,33 (m, 4H), 7,34-7,25 (m, 6H), 6,92 (s, 1H), 6,67 (s a, 1H), 5,04 (dd, J = 22,0, 11,1 Hz, 2H), 4,99-4,90 (m, 1H), 4,84 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 4,77-4,60 (m, 1H), 4,32-4,18 (m, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,91 (s a, 2H), 3,71 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,84 (s a, 4H), 1,53-1,37 1,51 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,44 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

**Etapas 4-5: Preparación de C260.** Se convirtió **C259** en **C260** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2-3. El Procedimiento B de la cromatografía proporcionó **C260**. CLEM  $m/z$  690,7 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,93-12,38 (m, 2H), 9,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,80 (c, J = 3,5 Hz, 1H), 7,36-7,21 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,83 (dd, J = 6,2, 5,4 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,67 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,16 (dd, J = 8,6, 2,9 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,02-3,94 (m, 1H), 3,61-3,56 (m, asumido 2H; parcialmente oscurecido por agua), 3,00-3,50 (asumido 2H; oscurecido por agua), 1,40 (s a, 6H).

#### Ejemplo 54

**ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((2R,3S)-2-(((N-((1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)carbonil)-L-alanil)amino)metil]-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico (C264)**



**Etapa 1: Preparación de C261.** **C261** se preparó mediante un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 49, Etapa 1. Rendimiento 1,27 g, 1,55 mmol, 77 %. CLEM  $m/z$  821,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,22-9,10 (m, 1H), 8,43-8,30 (m, 1H), 7,71 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39-7,25 (m, 6H), 7,19 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,37-6,27 (m, 1H), 5,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,12 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 10,5, 3,7 Hz, 1H), 4,35-4,21 (m, 2H), 4,18-4,11 (m, 1H), 4,07-4,00 (m, 1H), 3,63-3,54 (m, 1H), 3,50-3,41 (m, 1H), 1,60 (s, 6H), 1,53 (d, J = 3,5 Hz, 3 H), 1,44-1,39 (m, 18H).

**Etapa 2: Preparación de C262.** **C262** se preparó mediante un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 53, Etapa 2. Rendimiento 0,93 g, 1,6 mmol, 101 %. CLEM  $m/z$  598,9 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,00-5,96 (m, 2H), 5,20 (td, J = 4,9, 2,9 Hz, 1H), 4,02 (cd, J = 4,7, 2,5 Hz, 1H), 3,84 (cd, J = 7,4, 2,1 Hz, 1H), 3,74-3,67 (m, 1H), 3,13-3,03 (m, 1H), 1,64 (s, 6H), 1,51 (s, 9H), 1,44 (s, 9H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 3 H).

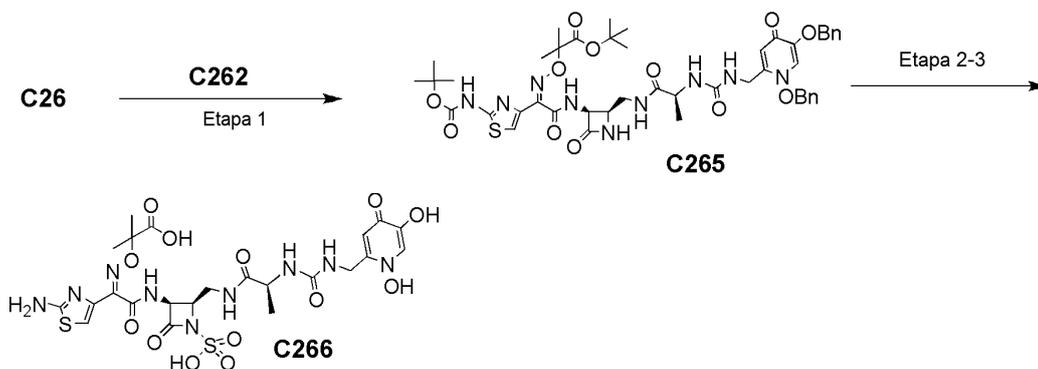
**Etapa 3: Preparación de C263.** Una solución de **C39** (0,304 g, 0,78 mmol) y **C262** (0,47 g, 0,78 mmol) en diclorometano seco (10 ml) se trató con hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metileno]-N-metilmetanaminio (0,31 g, 0,78 mmol) y trietilamina (0,11 ml, 0,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas y se trató con ácido cítrico al 10 % (10 ml). La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/isopropanol, gradiente del 0 al 30 % de isopropanol, proporcionando **C263**. Rendimiento 0,29 g, 0,31 mmol, 40 %. CLEM  $m/z$  931,5 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapas 4-5: Preparación de C264.** Se convirtió **C263** en **C264** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2-3. El Procedimiento A de la cromatografía proporcionó **C264**. CLEM  $m/z$  675,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,79 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 11,12-10,48 (m, 1H), 9,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,15 (dd, J = 8,5, 5,7 Hz, 1H), 4,32 (dt, J = 13,8,

6,8 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,41-3,31 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,43(s, 3H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

### Ejemplo 55

5 **ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((2R,3S)-2-((N-(((1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil] carbamoil)-L-alanil)amino]metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il]amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropa-noico (C266)**

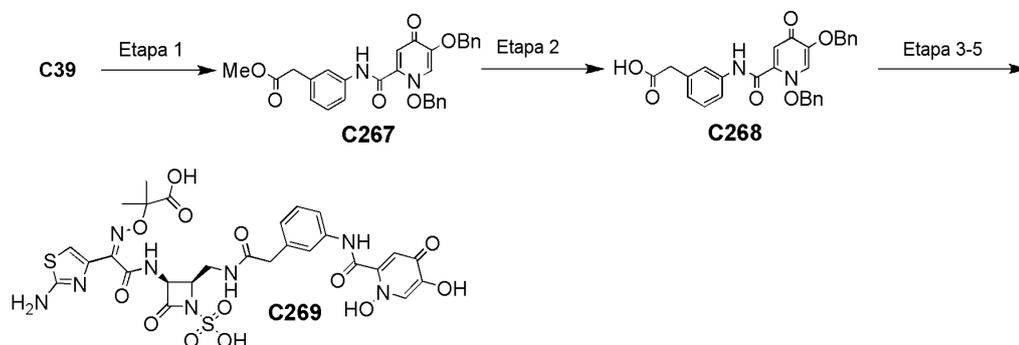


**Etapa 1: Preparación de C265.** A una solución de 1,1'-carbonildiimidazol (1,26 g, 7,6 mmol) en diclorometano seco (50 ml) se le añadió gota a gota una solución de **C26** (2,33 g, 6,93 mmol) en diclorometano seco (50 ml) durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se colocó en el refrigerador. Después de aproximadamente 3 semanas, el matraz se examinó y se formó un precipitado. El sólido se recogió por filtración y se usó directamente en la siguiente etapa. El sólido (0,43 g, 1 mmol) y **C262** (0,47 g, 0,78 mmol) en diclorometano (5 ml) y THF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La solución resultante se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, proporcionando **C265**. Rendimiento 0,5 g, 0,52 mmol, 66,7 %. CLEM  $m/z$  961,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapas 2-3: Preparación de C266.** Se convirtió **C265** en **C266** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2-3. El Procedimiento A de la cromatografía proporcionó **C266**. CLEM  $m/z$  704,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,26 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,91 (c, J = 3,5 Hz, 1H), 7,22-7,48 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,76 (m, 2H), 5,15 (dd, J = 8,4, 2,9 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,15-3,68, (asumido, 2H; oscurecido por agua), 1,41 (m, 3H), 1,40 (m, 3H), 1,19 (d, J = 7,02 Hz, 3H).

### Ejemplo 56

25 **ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((2R,3S)-2-((3-(((1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)carbamoil]amino]fenil)acetil]amino)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il]amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropa-noico (C269)**



**Etapa 1: Preparación de C267.** Una solución de **C39** (2,09 g, 5,96 mmol), (3-aminofenil)acetato de metilo (1,01 g, 5,94 mmol) y amina de diisopropiletilo (1,20 ml, 6,94 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se trató con hexafluorofosfato de N-((dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metileno)-N-metilmetanaminio (2,37 g, 6,24 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con agua y se formó un precipitado de color castaño. El precipitado se filtró, se aclaró con agua y se secó al vacío, proporcionando **C267** en forma de un sólido de color castaño. Rendimiento: 3,13 g, 6,27 mmol, 105 %. CLEM  $m/z$  499,8 (M+H)<sup>+</sup>.

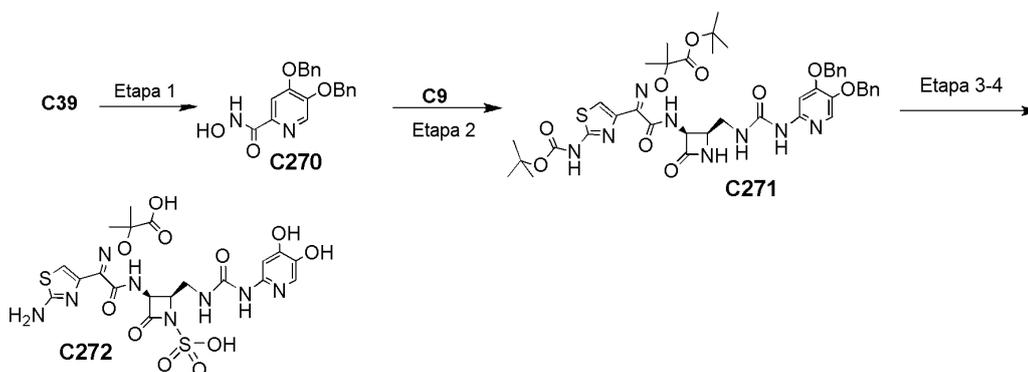
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,67 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,41-7,16 (m, 12H), 7,11 (s, 1H), 7,06 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,59 (s, 2H).

**Etapa 2: Preparación de C268.** Una solución de **C267** (1,58 g, 3,17 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se trató con hidróxido de litio acuoso 1,0 M (3,8 ml, 3,8 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se concentró al vacío, proporcionando **C268** en forma de un sólido de color amarillo-castaño. Rendimiento: 1,58 g, 3,26 mmol, 105 %. CLEM  $m/z$  485,7 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,34 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,53 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,47-7,26 (m, 11H), 7,03 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,30 (s, 2H).

**Etapas 3-5: Preparación de C269.** Se convirtió **C268** en **C269** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito para el Ejemplo 35 Etapa 3 y el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2-3. El Procedimiento A de la cromatografía proporcionó **C269**. EM  $m/z$  736,8 ( $\text{M}$ ) $^+$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,29 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,25 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,00 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,17 (dd,  $J = 8,6, 5,6$  Hz, 1H), 4,04-3,98 (m, 1H), 3,58-3,49 (m, 1H), 3,37 (d,  $J = 4,3$  Hz, 2H), 3,34-3,27 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,41 (s, 3H).

### Ejemplo 57

**ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-(((5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)carbamoi]amino)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il]amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropanoico (C272).**



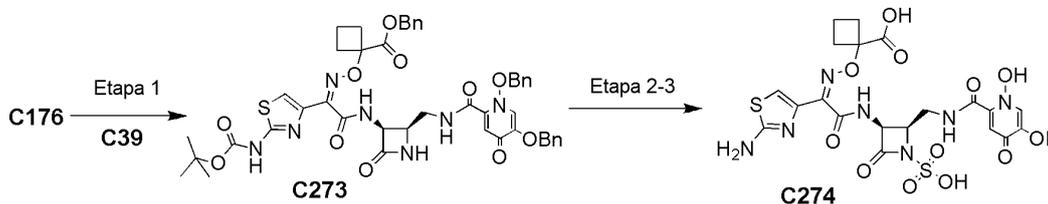
**Etapa 1: Preparación de C270.** Se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (10,8 g, 28,3 mmol) a una suspensión de **C39** (7,6 g, 23 mmol), *O*-(tetrahidro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (3,32 g, 28,3 mmol) y diisopropiletilamina (8,79 g, 68,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml). Después de 2 horas, la reacción se vertió en agua (250 ml) y la suspensión resultante se agitó durante 10 minutos. Se añadió metil *tert*-butil éter (250 ml), la suspensión bifásica se agitó durante 2 horas y después se filtró para recoger un sólido de color blanco. El sólido se lavó con metil *tert*-butil éter (3 x 100 ml). El sólido se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml), se añadió ácido clorhídrico 1 N (112 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró y el residuo húmedo se repartió entre metil *tert*-butil éter (150 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (150 ml). La suspensión resultante se agitó durante una noche. Un precipitado de color blanco se recogió por filtración y se lavó con agua (3 x 100 ml) y después con metil *tert*-butil éter (3 x 100 ml), proporcionando **C270** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 7,12 g, 20,32 mmol, 90 %. CLEM  $m/z$  351,4 ( $\text{M}+1$ ). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,19 (s, 1H) 7,64 (s, 1H) 7,28-7,48 (m, 10 H) 5,29 (d,  $J = 9,76$  Hz, 4 H).

**Etapa 2: Preparación de C271.** Se añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (386 mg, 2,31 mmol) a una suspensión de **C270** (754 mg, 2,15 mmol) en acetonitrilo (50 ml). Después de 75 minutos se añadió **C9** (810 mg, 1,54 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C. Después de 4 horas la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se filtró para retirar un sólido de color blanco. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre una columna Biotage SNAP 50 g KP-SIL (DCM/MeOH = 99:1-97:3), proporcionando **C271** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,7 g, 0,815 mmol, 53 %. CLEM  $m/z$  859,4 ( $\text{M}+1$ ).

**Etapas 3-4: Preparación de C272.** Se convirtió **C271** en **C272** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito para el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2-3. La purificación de fase inversa sobre una columna C-18 modificada usando un (gradiente de TFA al 0,1 %-ACN/TFA al 0,1 %-agua) al 10-40 % proporcionó **C272** en forma de un sólido de color blanco. CLEM  $m/z$  603,3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm 7,58 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,14 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 3,95-4,18 (m, 1H), 3,65 (d,  $J = 3,1$  Hz, 1H), 3,30 (dd,  $J = 14,5, 8,5$  Hz, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,38 (s, 3H).

## Ejemplo 58

ácido 1-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-{{[(2R,3S)-2-{{[(1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)carbonil]amino}metil]-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il]amino}-2-oxoetilideno]amino}oxi)ciclobutanocarboxílico (C274).

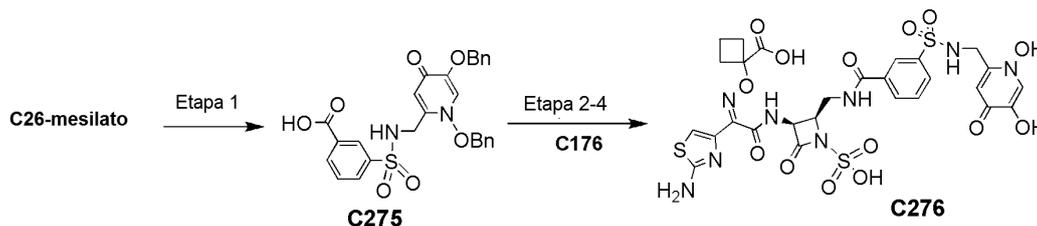


5 **Etapa 1: Preparación de C273.** C176 y C39 se convirtieron en C273 mediante un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 35, Etapa 3. Rendimiento: 673,8 mg, 0,74 mmol, 56,8 %. CLEM  $m/z$  907,2 (M+H)<sup>+</sup>.

10 **Etapas 2-3: Preparación de C274.** Se convirtió C273 en C274 mediante procedimientos análogos a los que se han descrito para el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2-3. El Procedimiento A de la cromatografía proporcionó C274. EM  $m/z$  614,5 (M-1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,08 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 9,36 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,25 (dd, J = 9,2, 5,3 Hz, 1H), 4,12-4,01 (m, 2H), 3,50-3,42 (m, 1H), 2,52-2,41 (m, 2H), 2,35-2,25 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,78-1,71 (m, 1H).

## Ejemplo 59

15 ácido 1-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-{{[(2R,3S)-2-{{[[3-{{[(1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil]amino}sulfonyl]benzoil]amino}metil]-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il]amino}-2-oxoetilideno]amino}oxi)ciclobutanocarboxílico (C276).



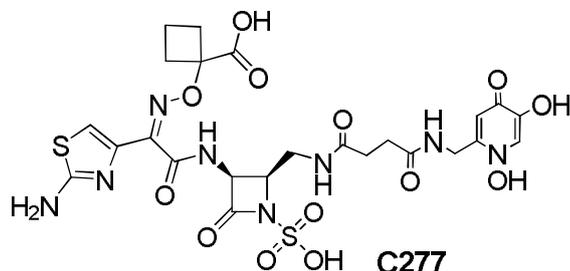
20 **Etapa 1: Preparación de C275.** A C26-mesilato (equivalente de ácido 1,5) (5,23 g, 10,9 mmol) y ácido 3-(clorosulfonyl)benzoico (2,40 g, 10,9 mmol) en acetona (100 ml) y agua (20 ml) se le añadió una solución de bicarbonato sódico (2,31 g, 27,2 mmol) en agua (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7,5 horas. La acetona se retiró al vacío. Se añadieron diclorometano (70 ml) y metanol (4 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. Se añadió lentamente NaOH 1 M (15 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La fase orgánica se separó y se extrajo de nuevo por agitación con NaOH 1 M (15 ml). La fase acuosa combinada se lavó con diclorometano (45 ml) y después se acidificó mediante la adición de HCl 4 M (5 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con n-pentano, proporcionando C275 en forma de un sólido. Rendimiento: 2,49 g, 4,78 mmol, 44 %. CLEM  $m/z$  521,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,48 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26-7,48 (m, 10H), 6,03 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,86 (d, J = 6,2 Hz, 2H).

30 **Etapas 2-4: Preparación de C276.** Se convirtió C275 en C276 mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 39, Etapa 2 y el Ejemplo 4, Etapas 2-3. El Procedimiento B de la cromatografía proporcionó C276. CLEM  $m/z$  785,8 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,42 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,64 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 6,8, 3,6 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (s a, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,24 (dd, J = 8,6, 5,7 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,24-4,13 (m, 1H), 3,90-3,81 (m, 1H), 3,56-3,45 (m, 1H), 2,50-2,22 (m, 4H), 1,93-1,69 (m, 2H).

35

## Ejemplo 60

ácido 1-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-(((4-(((1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil]amino)-4-oxobutanoil)amino]metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il]amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)ciclobutano-carboxílico (C277).



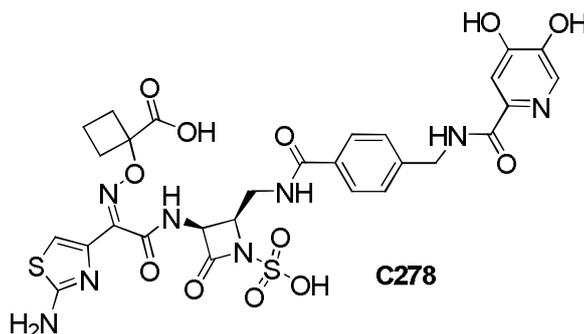
5

C277 se preparó mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 42. El Procedimiento B de la cromatografía proporcionó C277. CLEM  $m/z$  701,8 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,56 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 6,3, 4,5 Hz, 1H), 7,30 (s a, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,14 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,97 (dt, J = 7,8, 5,6 Hz, 1H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,41-3,32 (m, 1H), 2,54-2,21 (m, 4H), 2,42 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,30 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,93-1,70 (m, 2H).

10

## Ejemplo 61

ácido 1-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-(((4-(((4,5-dihidroxipiridin-2-il)carbonil]amino)metil)ben-zoil]amino)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il]amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)ciclobutanocarboxílico (C278).



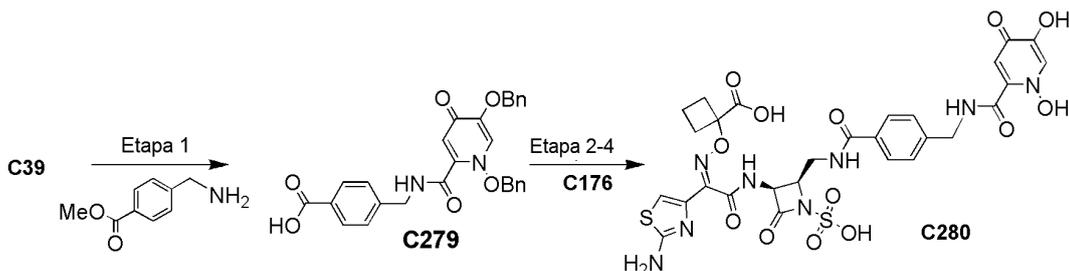
15

C278 se preparó mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 51. El Procedimiento B de la cromatografía proporcionó C278. CLEM  $m/z$  733,8 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,38 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,29-8,24 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,22 (dd, J = 8,6, 5,3 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,10 (dt, J = 9,2, 4,2 Hz, 1H), 3,90-3,81 (m, 1H), 3,47-3,39 (m, 1H), 2,52-2,22 (m, 4H), 1,92-1,69 (m, 2H).

20

## Ejemplo 62

ácido 1-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-(((4-(((1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)carbonil]amino)metil)ben-zoil]amino)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il]amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)ciclobutanocarboxílico (C280).



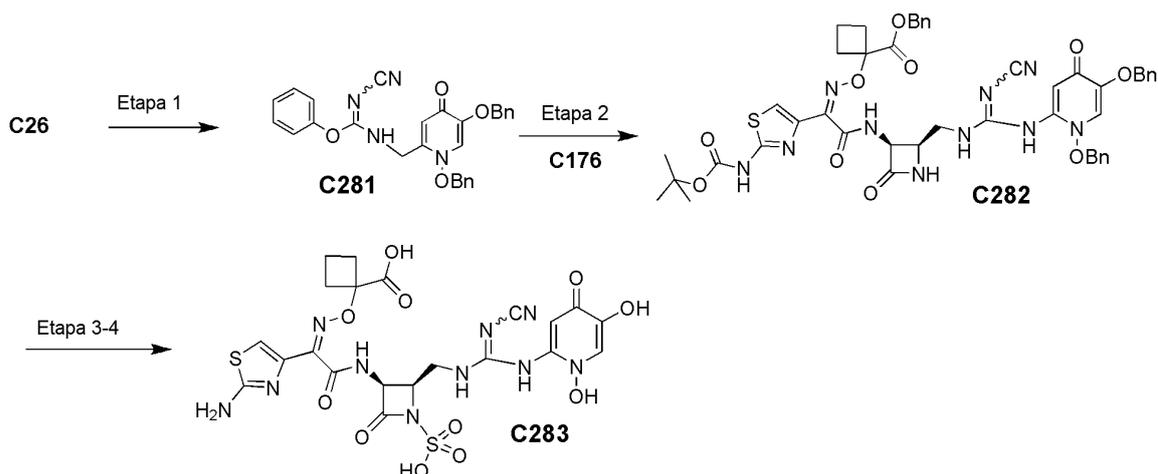
25

**Etapa 1: Preparación de C279.** A una suspensión de **C39** (1,47 g, 4,2 mmol) en dimetilacetamida (6 ml) se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (0,68 g, 4,2 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió una suspensión de ácido 4-(aminometil)benzoico (650 mg, 4,2 mmol) en dimetilacetamida (4 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 44 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución de ácido cítrico (una solución de 7,5 g de ácido cítrico monohidrato en 100 ml de agua, 15 ml). A Se formó un precipitado en la fase acuosa, que se recogió por filtración y se lavó con una solución de ácido cítrico (5 ml), proporcionando 1,5 g del producto en bruto. El producto en bruto se trituró con diclorometano/metanol (9,5/0,5, 10 ml), se recogió por filtración y se lavó con n-pentano, proporcionando **C279** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 1,3 g, 2,7 mmol, 64 %. CLEM  $m/z$  485,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,50 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,31-7,48 (m, 12H), 6,24 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,50 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

**Etapas 2-4: Preparación de C280.** Se convirtió **C279** en **C280** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 39, Etapa 2 y el Ejemplo 4, Etapas 2-3. El Procedimiento B de la cromatografía proporcionó **C280**. CLEM  $m/z$  749,8 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,05 (s a, 1H), 11,94 (s a, 1H), 10,84 (s a, 2H), 9,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,28-8,23 (m, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82-6,78 (m, 1H), 5,23 (dd, J = 8,6, 5,7 Hz, 1H), 4,60-4,53 (m, 2H), 4,14-4,08 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,51-3,42 (m, 1H), 2,52-2,23 (m, 4H), 1,92-1,72 (m, 2H).

### Ejemplo 63

**ácido 1-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-(((Z)-(cianoimino){[(1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil]amino}metil]-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclobutanocarboxílico (C283).**



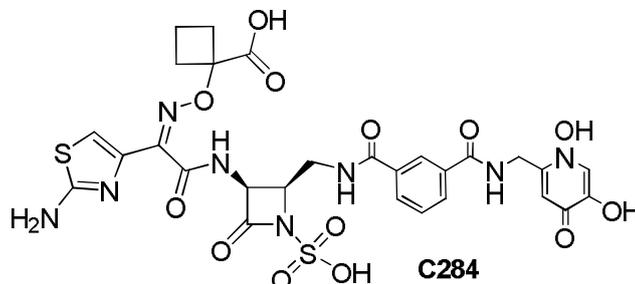
**Etapa 1: Preparación de C281.** Una solución de **C26** (1,68 g, 5 mmol) y carbonimidato de difenilciano (1,19 g, 5 mmol) en diclorometano seco (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El producto resultante (**C281**) se recogió por filtración, se lavó con una cantidad mínima de diclorometano y se secó al aire. La concentración del filtrado y la trituración con metil terc-butil éter produjo más cantidad de **C281** que se combinó con el producto aislado previamente. Rendimiento 2,03 g, 4,23 mmol, 84,7 %. CLEM  $m/z$  481,8 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,30 (s a, 0,5 H), 8,77 (s a, 0,5 H), 8,00-8,07 (m, 1 H), 6,95-7,52 (m, 15 H), 6,01 (s a, 0,5 H), 5,93 (s a, 0,5 H), 5,24 (s, 2 H), 4,99 (d, J = 6,63 Hz, 2 H), 4,34 (d, J = 18,73 Hz, 2 H).

**Etapa 2: Preparación de C282.** Una mezcla de **C281** (0,48 g, 1 mmol), **C176** (0,57 g, 1 mmol), N,N-diisopropiletilamina (131 mg, 0,175 ml, 1 mmol) y DMAP (0,12 g, 1 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se agitó a 40 °C durante 72 horas. Se añadió más cantidad de **C176** (0,57 g, 1 mmol) y el calentamiento continuó durante 72 horas a 44 °C. El disolvente se retiró al vacío y **C282** se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. Rendimiento 0,57 g, 0,59 mmol, 59,4 %. CLEM  $m/z$  960,4 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapas 3-4: Preparación de C283.** Se convirtió **C282** en **C283** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2-3. El Procedimiento A de la cromatografía proporcionó **C283**. CLEM  $m/z$  667,3 (M-H)<sup>-</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,34-12,99 (m, 1H), 10,33-10,98 (m, 1H), 9,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,67 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,44-7,52 (m, 1H), 7,22-7,37 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,19 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 4,06-4,13 (m, 1H), 3,44-3,62 (asumido, 2H; oscurecido con agua), 2,33-2,46 (m, 2H), 2,19-2,33 (m, 2H), 1,71-1,93 (m, 2H).

**Ejemplo 64**

ácido 1-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-{{[(2R,3S)-2-{{[(3-{{[(1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil]carbamoil]benzoil)amino]metil}-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il]amino}-2-oxoetilideno]amino}oxi)ciclobutano-carboxílico (C284).



5

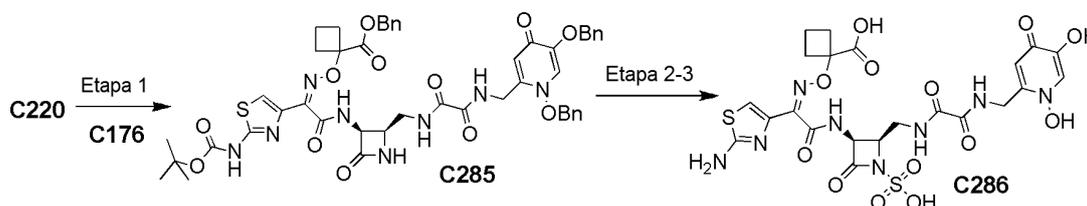
**C284** se preparó mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 44 proporcionando un sólido de color blanquecino. El Procedimiento A de la cromatografía proporcionó **C284**. EM  $m/z$  748,6 ( $M$ )<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,41 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 9,32 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,46-8,41 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,40-7,17 (s a, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,25 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,18-4,13 (m, 1H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 2,50-2,45 (m, 1H), 2,40-2,25 (m, 3H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 1H).

10

**Ejemplo 65**

ácido 1-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-{{[(2R,3S)-2-{{[(3-{{[(1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil]amino}(oxo)acetil]amino}metil]-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il]amino}-2-oxoetilideno]amino}oxi)ciclobutano-carboxílico (C286).

15



**Etapa 1: Preparación de C285.** Una solución de **C176** (750 mg, 1,31 mmol) y **C220** (535 mg, 1,31 mmol) en dimetilformamida anhidra (5 ml) se trató con hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metileno]-N-metilmetanaminio (548 mg, 1,44 mmol) y clorhidrato de piridina (159 mg, 1,38 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó tres veces con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se concentró al vacío sobre gel de sílice. La cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de cloruro de metileno-metanol proporcionó **C285** en forma de una espuma naranja. Rendimiento: 717,7 mg, 0,75 mmol, 56,9 %. CLEM  $m/z$  963,4 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

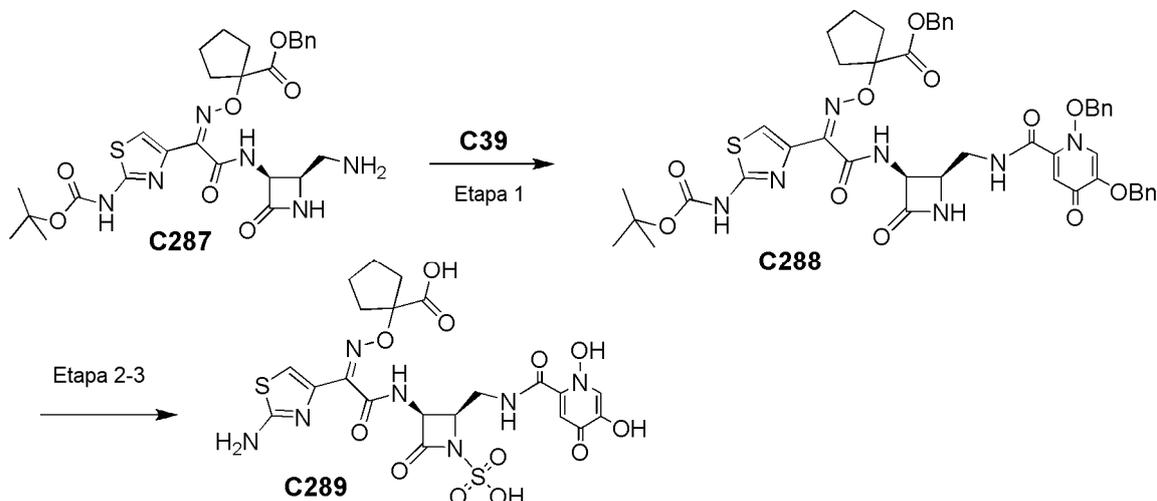
20

**Etapas 2-3: Preparación de C286.** Se convirtió **C285** en **C286** mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2-3, proporcionando un sólido de color blanquecino. El Procedimiento A de la cromatografía proporcionó **C286**. EM  $m/z$  672,7 ( $M$ )<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,43 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 9,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,82-8,79 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,49-7,19 (s a, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,23 (dd, J = 8,6, 5,5 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,43-3,35 (m, 1H), 2,47-2,24 (m, 4H), 1,93 (m, 1H), 1,83-1,73 (m, 1H).

30

## Ejemplo 66

ácido 1-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-{{[(2R,3S)-2-{{[(1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)carbonil]amino}metil]-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il]amino}-2-oxoetilideno]amino}oxi)ciclopentanocarboxílico (C289).

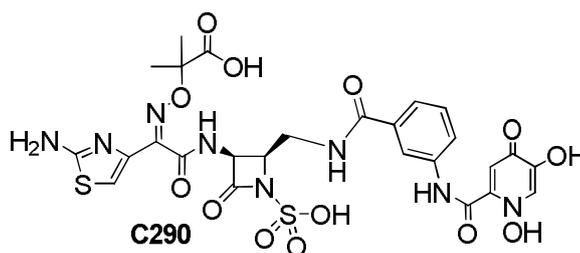


- 5 **Etapas 1: Preparación de C288.** C287 se preparó mediante procedimientos análogos a los que se han descrito para el Ejemplo 30, Ruta 1, Etapas 1-9. C287 y C39 se convirtieron en C288 mediante un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 35, Etapa 3. Rendimiento: 525,1 mg, 0,57 mmol, 44,7 %. CLEM  $m/z$  920,5 (M+H)<sup>+</sup>.

- 10 **Etapas 2-3: Preparación de C289.** Se convirtió C288 en C289 mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2-3 para proporcionar un sólido de color blanquecino. El Procedimiento A de la cromatografía proporcionó C289. EM  $m/z$  628,5 (M-H)<sup>-</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,18 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 9,23 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,22 (dd, J = 9,0, 5,5 Hz, 1H), 4,05-3,93 (m, 2H), 3,49-3,42 (m, 1H), 2,06-1,89 (m, 4H), 1,76-1,52 (m, 4H).

## Ejemplo 67

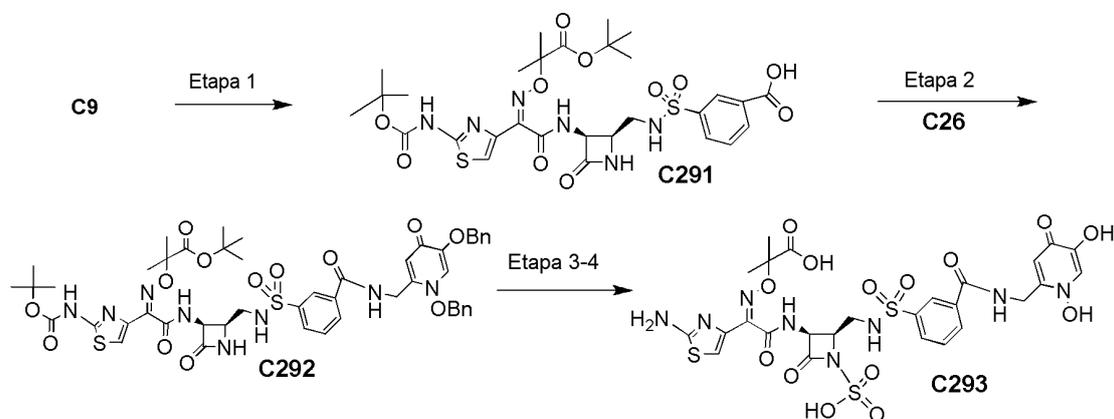
- 15 ácido 2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-{{[(2R,3S)-2-{{[(3-{{[(1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)carbonil]amino}benzoil)amino]metil]-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il]amino}-2-oxoetilideno]amino}oxi)-2-metilpropanoico (C290).



- 20 C290 se preparó mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 36. El Procedimiento A de la cromatografía proporcionó C290. CLEM  $m/z$  723,3 (M+1)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,38 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,40-8,35 (m, 1H), 8,05-8,03 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,44 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,24 (dd, J = 8,6, 5,8 Hz, 1H), 4,18-4,08 (m, 1H), 3,91-3,79 (m, 1H), 3,50-3,35 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,43 (s, 3H).

## Ejemplo 68

ácido 2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-(((3-(((1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil] carbamoil]fenil)sulfonil]amino)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il]amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)-2-metilpropanoico (C293).



5

**Etapas 1-2: Preparación de C291.** Una solución de C9 (500 mg, 0,95 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se trató con una solución de bicarbonato sódico (410 mg, 4,87 mmol) en agua (5 ml). A la suspensión resultante se le añadió ácido 3-(clorosulfonil)benzoico (220 mg, 0,95 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío, proporcionando C291 en forma de un sólido impuro. Rendimiento: 674 mg, 0,95 mmol, cuantitativo. CLEM  $m/z$  711,3 (M+1)<sup>+</sup>.

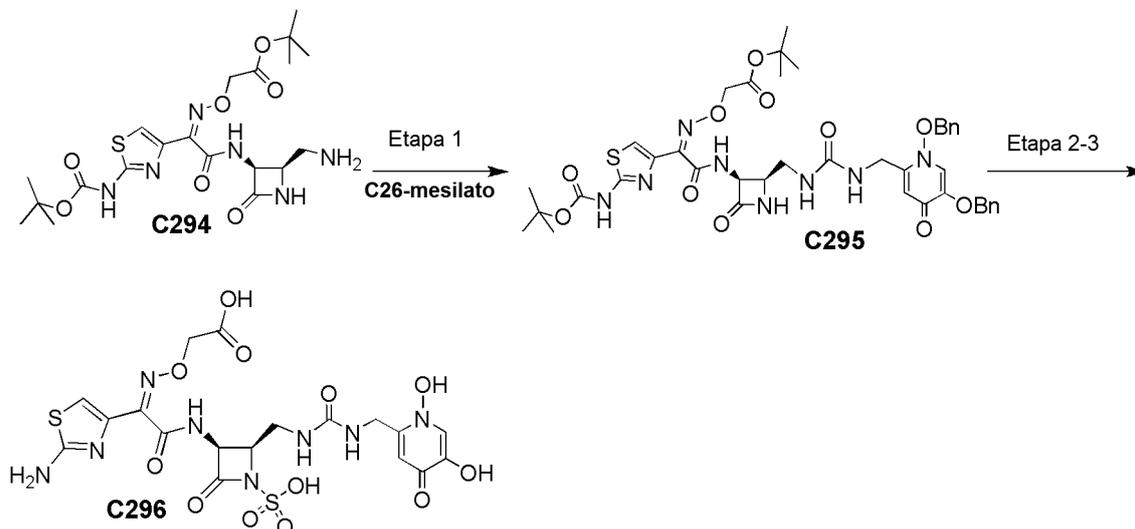
**Etapas 2-3: Preparación de C292.** Una solución de C291 en bruto (674 mg, 0,948 mmol), C26 (319 mg, 0,948 mmol), hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metileno]-N-metilmetanaminio (379 mg, 0,948 mmol) y trietilamina (99 mg, 0,948 mmol) en diclorometano (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo (3 x) con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío, proporcionando una espuma de color rojo. El producto en bruto se purificó usando una columna Phenomenex HILIC (Diol) 250 x 21,2 mm 5  $\mu$  con etanol al 5 % en heptanos durante 1,5 minutos; etanol al 5-100 % en heptanos durante 8,5 minutos; manteniendo el etanol al 100 % durante 1 minuto; y después disminuyendo el etanol del 100 % al 5 % durante 1,5 minutos más, durante un total de 12,5 minutos. Los disolventes se modificaron con ácido fórmico al 0,1 % y se realizó a una velocidad de 28,0 ml/minuto, proporcionando C292 en forma de un sólido de color melocotón claro. Rendimiento: 120 mg, 0,10 mmol, 10 %. CLEM  $m/z$  1029,8 (M+1)<sup>+</sup>.

**Etapas 3-4: Preparación de C293.** Se convirtió C292 en C293 mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2-3 para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo claro. El Procedimiento A de la cromatografía proporcionó C293. CLEM  $m/z$  773,2 (M+1)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9,40 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 9,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,33 (s a, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43-7,21 (s a, 2H), 7,40 (dd, J = 7,4, 3,5 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,17 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 5,46 Hz, 2H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,32-3,16 (m, 2H), 1,36 (s, 6H).

25

## Ejemplo 69

ácido (((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-[[[(1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil]carbamoil]amino)metil]-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno]amino)oxi)acético (C296).

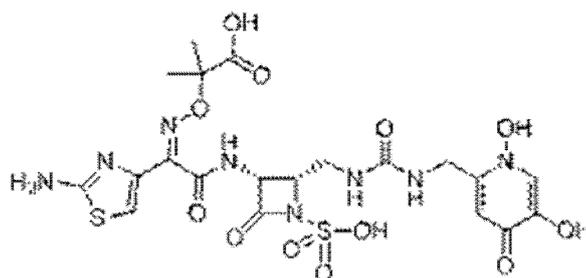


- 5 **Etapa 1: Preparación de C295.** C294 se preparó mediante procedimientos análogos a los que se han descrito para C176 en el Ejemplo 30, Ruta 1 que se convirtió posteriormente en C295 mediante un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 33, Etapa 6. Rendimiento: 0,80 g, 0,93 mmol, 58 %. CLEM  $m/z$  861,5 (M+H)<sup>+</sup>.

- 10 **Etapas 2-3: Preparación de C296.** Se convirtió C295 en C296 mediante procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 4, Ruta 1, Etapas 2-3. El Procedimiento B de la cromatografía proporcionó C296. CLEM  $m/z$  605,2 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,28 (s a, 2H), 7,19 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,40-6,32 (m, 1H), 5,20 (dd, J = 8,6, 5,5 Hz, 1H), 4,59 (AB cuadruplete, J<sub>AB</sub>=16,6 Hz, Δ<sub>VAB</sub>=21,2 Hz, 2H), 4,32 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,98-3,92 (m, 1H), 3,67-3,58 (m, 1H), 3,26-3,16 (m, 1H).

## Ejemplo 70

- 15 ácido 2-(((1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2S,3R)-2-((3-((1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil)ureido)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico



El Compuesto del título se preparó usando los procedimientos descritos en el presente documento.

## Ejemplos biológicos

- 20 Para evaluar la actividad biológica de los compuestos, se evaluó la actividad antibacteriana in vitro de los compuestos seleccionados descritos en los Ejemplos 1-69 mediante ensayos de concentración inhibidora mínima (MIC) de acuerdo con las directrices del Instituto de Patrones Clínicos y de Laboratorio (CLSI, anteriormente NCCLS). Véase: Instituto de Patrones Clínicos y de Laboratorio. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard-Octava Edición, documento de CLSI M7-A8 [ISBN 1-56238-689-1]. Instituto de Patrones Clínicos y de Laboratorio, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 Estados Unidos, 2006; también Instituto de Patrones Clínicos y de Laboratorio. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement. Documento CLSI M100-S20 [ISBN1-56238-716-2]. Instituto de Patrones Clínicos y de Laboratorio.
- 25

La determinación de MIC es un procedimiento de laboratorio convencional para evaluar la actividad antibacteriana de un compuesto. La MIC representa la concentración farmacológica más baja que inhibe el crecimiento visible de bacterias después de incubación durante una noche. Para determinar el valor de MIC, se incubaba una serie de concentraciones de fármaco (por ejemplo de 0,06 µg/ml a 64 µg/ml) con una cepa definida de bacterias. Típicamente, el intervalo de concentración de fármaco se descompone en incrementos de 2 veces (por ejemplo 0,06 µg/ml, 0,12 µg/ml, 0,25 µg/ml, 0,50 µg/ml, 1,0 µg/ml, etc.) y las diversas concentraciones del fármaco se incuban todas individualmente durante una noche con aproximadamente el mismo número de bacterias. La MIC se determina después inspeccionando visualmente el efecto del fármaco en cada concentración e identificando la concentración de fármaco más baja que ha inhibido el crecimiento bacteriano en comparación con el control sin fármaco. Típicamente, las bacterias continúan creciendo a concentraciones de fármaco menores que la MIC y no crecen a concentraciones en y por encima de la MIC.

Los valores de MIC descritos en la Tabla 1 a continuación se derivaron de ensayos en los que cada compuesto de ensayo se evaluó por duplicado. En casos en los que los valores duplicados variaban en 0-2 veces, se presentó el menor de los dos valores posteriormente. En general, si los valores duplicados variaban en más de 2 veces, el ensayo se consideraba no válido y se repetía hasta que la variación entre los ciclos duplicados era ≤ 2 veces. De acuerdo con las directrices de CLSI a las que se ha hecho referencia anteriormente, tanto los organismos de control como los compuestos de referencia se utilizaron en cada ensayo de MIC para proporcionar un control de calidad apropiado. Se requería que los valores de MIC generados con estos organismos de control y compuestos de referencia quedaran dentro de un intervalo definido para que el ensayo se considerara válido y se incluyera en el presente documento. Los expertos en la materia reconocerán que los valores de MIC pueden variar y lo hacen de experimento a experimento. En general, debería reconocerse que los valores de MIC varían con frecuencia +/- 2 veces de experimento a experimento. Aunque se presenta una MIC sencilla para cada compuesto y cada microorganismo, el lector no debería concluir que cada compuesto se ensayó solamente una vez. Varios de los compuestos se sometieron a múltiples ensayos. Los datos presentados en la Tabla 1 reflejan la actividad relativa de los compuestos y pueden haberse generado diferentes MIC en estas ocasiones a la luz de las directrices descritas anteriormente.

Se usaron las siguientes cepas bacterianas en estas determinaciones de MIC:

- 1) *Pseudomonas aeruginosa* UC-12120: Tipo silvestre, marcada como 1091-05;
- 2) *Klebsiella pneumoniae*: Aislado resistente a ciprofloxacina, expresa beta-lactamasas de espectro amplio (ESBL), aislado clínico, marcado como 1000-02;
- 3) *Acinetobacter baumannii/haemolyticus*: Aislado clínico resistente a multifármaco, marcado como AB-3167.

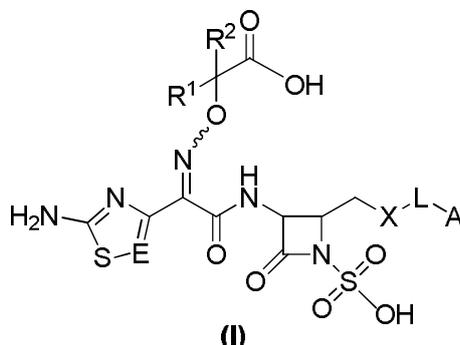
Los siguientes resultados (Tabla 1) se obtuvieron con los productos finales descritos en los Ejemplos 1-69.

Número de Ejemplo	AB-MBT: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1091-05:MIC	AB-MBT: <i>Klebsiella pneumoniae</i> 1000-02:MIC	AB-MBT: <i>Acinetobacter baumannii</i> AB-3167:MIC
	(MstRcnt)	(MstRcnt)	(MstRcnt)
1	0,250 ug/ml	0,250 ug/ml	0,500 ug/ml
2	2,00 ug/ml	8,00 ug/ml	8,00 ug/ml
3	0,125 ug/ml	0,250 ug/ml	0,500 ug/ml
4	0,125 ug/ml	0,125 ug/ml	0,500 ug/ml
5	0,125 ug/ml	4,00 ug/ml	1,00 ug/ml
6		8,00 ug/ml	1,00 ug/ml
7	0,125 ug/ml	8,00 ug/ml	0,500 ug/ml
8	1,00 ug/ml	4,00 ug/ml	1,00 ug/ml
9	4,00 ug/ml	4,00 ug/ml	2,00 ug/ml
10	0,125 ug/ml	0,500 ug/ml	0,250 ug/ml
11	0,500 ug/ml	0,0600 ug/ml	1,00 ug/ml
12	4,00 ug/ml	0,250 ug/ml	16,0 ug/ml
13	0,250 ug/ml	0,125 ug/ml	0,500 ug/ml
14	1,00 ug/ml	0,500 ug/ml	0,500 ug/ml
15	0,250 ug/ml	1,00 ug/ml	0,250 ug/ml
16	0,250 ug/ml	0,500 ug/ml	1,00 ug/ml
17	0,125 ug/ml	1,00 ug/ml	1,00 ug/ml
18	0,250 ug/ml	0,500 ug/ml	1,00 ug/ml
19	0,500 ug/ml	1,00 ug/ml	1,00 ug/ml
20	1,00 ug/ml	0,500 ug/ml	1,00 ug/ml
21	8,00 ug/ml	64,0 ug/ml	>64,0 ug/ml
22	4,00 ug/ml	32,0 ug/ml	16,0 ug/ml
23	1,00 ug/ml	0,250 ug/ml	0,250 ug/ml
24	1,00 ug/ml	16,0 ug/ml	2,00 ug/ml

Número de Ejemplo	(continuación)		
	AB-MBT:Pseudomonas aeruginosa 1091-05:MIC (MstRcnt)	AB-MBT:Klebsiella pneumoniae 1000-02:MIC (MstRcnt)	AB-MBT:Acinetobacter baumannii AB-3167:MIC (MstRcnt)
26	0,125 ug/ml	0,125 ug/ml	0,250 ug/ml
27	1,00 ug/ml	1,00 ug/ml	2,00 ug/ml
28	1,00 ug/ml	0,500 ug/ml	1,00 ug/ml
29	0,250 ug/ml	1,00 ug/ml	0,500 ug/ml
30	0,125 ug/ml	0,125 ug/ml	0,250 ug/ml
31	1,00 ug/ml	0,500 ug/ml	0,500 ug/ml
32	1,00 ug/ml	1,00 ug/ml	1,00 ug/ml
33	0,250 ug/ml	2,00 ug/ml	0,500 ug/ml
34	0,125 ug/ml	0,500 ug/ml	0,250 ug/ml
35	4,00 ug/ml	0,250 ug/ml	0,500 ug/ml
36	0,125 ug/ml	1,00 ug/ml	0,250 ug/ml
37	1,00 ug/ml	4,00 ug/ml	2,00 ug/ml
38	2,0 ug/ml	0,5 ug/ml	0,5 ug/ml
39	0,250 ug/ml	1,00 ug/ml	0,500 ug/ml
40	0,250 ug/ml	0,500 ug/ml	0,250 ug/ml
41	0,0600 ug/ml	0,500 ug/ml	0,250 ug/ml
42	0,125 ug/ml	0,500 ug/ml	0,125 ug/ml
43	0,125 ug/ml	0,500 ug/ml	0,250 ug/ml
44	0,250 ug/ml	0,250 ug/ml	0,250 ug/ml
45	0,500 ug/ml	4,00 ug/ml	0,500 ug/ml
46	0,250 ug/ml	2,00 ug/ml	0,500 ug/ml
47	0,125 ug/ml	0,250 ug/ml	0,250 ug/ml
48	1,00 ug/ml	1,00 ug/ml	2,00 ug/ml
49	0,500 ug/ml	0,500 ug/ml	0,500 ug/ml
50	0,125 ug/ml	0,500 ug/ml	0,500 ug/ml
51	0,125 ug/ml	2,00 ug/ml	1,00 ug/ml
52	0,500 ug/ml	1,00 ug/ml	0,500 ug/ml
53	0,250 ug/ml	1,00 ug/ml	0,250 ug/ml
54	0,250 ug/ml	1,00 ug/ml	0,250 ug/ml
55	0,250 ug/ml	2,00 ug/ml	0,500 ug/ml
56	0,500 ug/ml	1,000 ug/ml	1,000 ug/ml
57	2,00 ug/ml	4,00 ug/ml	1,00 ug/ml
58	0,250 ug/ml	0,0600 ug/ml	0,250 ug/ml
59	0,250 ug/ml	0,250 ug/ml	0,250 ug/ml
60	0,125 ug/ml	0,500 ug/ml	0,250 ug/ml
61	32,0 ug/ml	2,00 ug/ml	1,00 ug/ml
62	2,00 ug/ml	1,00 ug/ml	0,500 ug/ml
63	0,250 ug/ml	1,00 ug/ml	0,500 ug/ml
64	1,00 ug/ml	0,250 ug/ml	0,500 ug/ml
65	0,0600 ug/ml	0,250 ug/ml	0,125 ug/ml
66	0,500 ug/ml	0,125 ug/ml	0,500 ug/ml
67	4,00 ug/ml	4,00 ug/ml	2,00 ug/ml
68	4,00 ug/ml	1,00 ug/ml	4,00 ug/ml
69	0,25 ug/ml	1,00 ug/ml	0,25 ug/ml

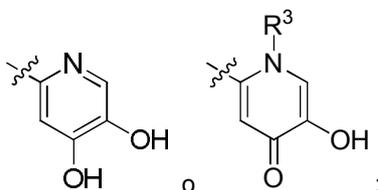
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

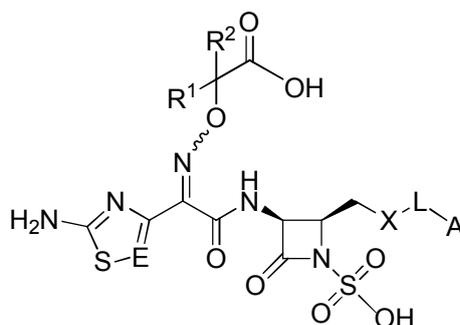
- 5 cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, en los que los restos fenilo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) del fenilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) están opcionalmente sustituidos; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido o un heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido;
- 10 E es C(H), C(F), C(Cl) o N;
- X es -O-C(=O)-, -NH-C(=O)-, -NH-SO<sub>2</sub>-, -NH-C(=N-CN)-, -NH-T- o triazol;
- L está ausente, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-NH-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-SO<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NH-C(=O)-, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Y-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>;
- 15 T es un fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;
- Y es un heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido;
- cada uno de p y q es independientemente 0, 1, 2 o 3;
- A es



20 y  
R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) u OH,

con la condición de que la Fórmula (I) no incluya el ácido 2-(((1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2S,3R)-2-((3-((1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil)ureido)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.

25 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de Fórmula (IA):



**Fórmula (IA)**

en la que

cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, en los que los resto fenilo y los restos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) del fenilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) están opcionalmente sustituidos; o

5 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos, con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido o un heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido;

E es C(H), C(F), C(Cl) o N;

X es -O-C(=O)-, -NH-C(=O)-, -NH-SO<sub>2</sub>-, -NH-C(=N-CN)-, -NH-T- o triazol;

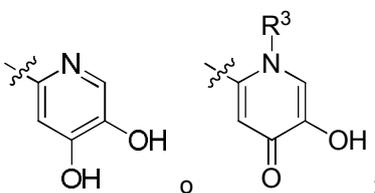
10 L está ausente, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-NH-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-SO<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NH-C(=O)-, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Y-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-;

T es un fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

Y es un heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido;

15 cada uno de p y q es independientemente 0, 1, 2 o 3;

A es

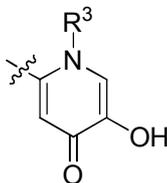


y R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) u OH.

20 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que E es C(H).

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3 en el que

A es



y R<sup>3</sup> es OH.

25 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3 o 4, en el que X es -NH-C(=O)-.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4 o 5, en el que L es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-; p es 0 y q es 1.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>).

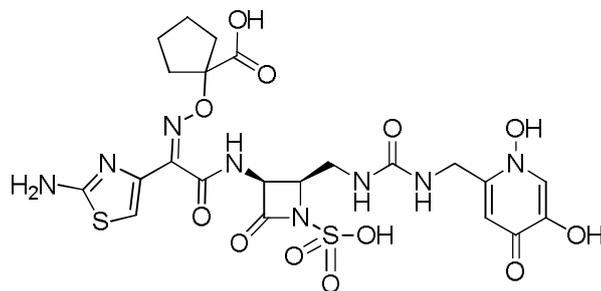
8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo.

30 9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 6-8, en el que X es -O-C(=O)-.

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 7-9 en el que L está ausente, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> en el que T es isoxazol, oxazol, tiazol o pirimidina.

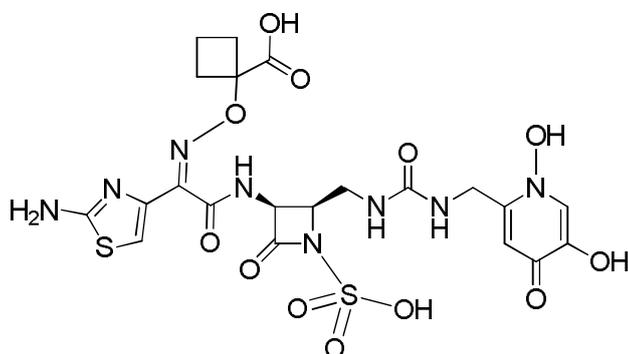
35 11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 7-9, en el que L está ausente, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-NH-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-T-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

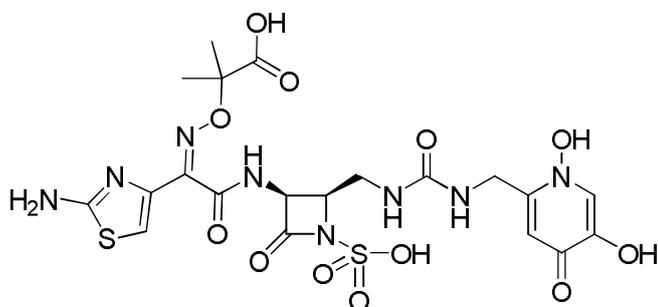
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14 mezclado con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones bacterianas.

15 17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para el tratamiento de infecciones bacterianas.