

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 592 403**

51 Int. Cl.:

A61K 31/427 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.01.2013 PCT/EP2013/051217**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.08.2013 WO13110643**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2013 E 13701246 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.06.2016 EP 2806873**

54 Título: **Compuestos beta-lactámicos sustituidos con amidina, su preparación y uso como agentes antibacterianos**

30 Prioridad:

24.01.2012 EP 12152279

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.11.2016

73 Titular/es:

**AICURIS GMBH & CO. KG (100.0%)
Friedrich-Ebert-Strasse 475
42117 Wuppertal, DE**

72 Inventor/es:

**KLENKE, BURKHARD;
WIEGAND, IRITH;
SCHIFFER, GUIDO;
BROETZ-OESTERHELT, HEIKE;
MAITI, SAMARENDRA N.;
KHAN, JEHangIR;
REDDY, ANDHE;
YANG, ZHIXIANG;
HENA, MOSTAFA;
JIA, GUOFENG;
LIGONG, OU;
LIANG, HONG;
YIP, JUDY;
GAO, CHUANJUN;
TAJAMMUL, SABIHA;
MOHAMMAD, RAHIM y
BISWAJEET, GANGULI**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 592 403 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos beta-lactámicos sustituidos con amidina, su preparación y uso como agentes antibacterianos.

- 5 Esta invención se refiere a nuevos compuestos β -lactámicos, a su preparación y uso. En particular, esta invención se refiere a compuestos β -lactámicos novedosos que son derivados monobactámicos sustituidos con amidina útiles como agentes antimicrobianos, y a su preparación.

10 Los expertos y funcionarios de salud pública consideran al surgimiento y diseminación de bacterias resistentes a antibióticos como uno de los mayores problemas de la salud pública del siglo 21. A pesar de que no es un fenómeno nuevo per se, la proliferación de bacterias resistentes a antibióticos ha alcanzado una dimensión sin precedentes. Mientras los aislados más resistentes continúan emergiendo en el ámbito hospitalario, los médicos y epidemiólogos están encontrando cantidades crecientes de bacterias resistentes en la comunidad entre las personas sin contacto previo con los servicios de salud. La cantidad de pacientes que están muriendo por infecciones hospitalarias intratables continúa creciendo. Las opciones terapéuticas para las infecciones causadas por patógenos grampositivos resistentes a multifármacos que incluyen *Enterobacteriaceae* y no fermentadoras están especialmente limitadas, una situación que empeora por el hecho de que los planes de la industria farmacéutica incluyen pocos compuestos con perfiles prometedores para vencer esta resistencia (H.W. Boucher et al.; Bad bugs, no drugs: No ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America; Clin InfDis 2009, 48, 1-12).

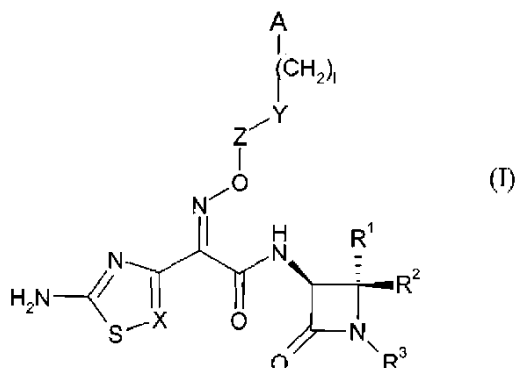
20 La clase muy exitosa y bien tolerada de los antibióticos β -lactámicos ha sido históricamente un pilar para el tratamiento de infecciones provocadas por patógenos gramnegativos. Entre estos, especialmente las cefalosporinas de 3ª generación, carbapenems y monobactámicos son extensamente usados para el tratamiento de infecciones por bacterias gramnegativas. Sin embargo, se puede encontrar una vasta selección de más de 1000 β -lactamasas (en <http://www.lahey.org/Studies/>) se puede encontrar una lista constantemente actualizada de β -lactamasas) y otros mecanismos de resistencia ponen en peligro gravemente la capacidad de uso a medio plazo de los compuestos actuales en estas subclases. Especialmente las β -lactamasas de espectro extendido (ESBLs) y carbapenemasas son importantes generadores de resistencia. Se necesitan con urgencia nuevas β -lactamas con propiedades para vencer la resistencia que llenen ese vacío.

30 Siendo el aztreonam el único monobactámico aprobado por la FDA usado mundialmente y un segundo análogo comercializado exclusivamente en Japón (tigemonam), los monobactámicos son una subclase claramente poco explorada entre las β -lactamas. Hay disponibles estudios sobre aztreonam: W.C. Hellinger, N.S. Brewer; Carbapenems and Monobactams - Imipenem, Meropenem and Aztreonam; Mayo Clin. Proc. 1999, 74, 420-434. R.B. Sykes, D.P. Bonner; Discovery and Development of the monobactams; Rev. Infect. Dis. 1985, 7 (Supl. 4), 579-593.

40 El intento por mejorar la incorporación celular de las β -lactamas usando sistemas de incorporación de hierro-sideróforo en microorganismos es un concepto que ha sido explorado en el campo de los monobactámicos por Basilea (documento WO 2007065288), Naeja Pharmaceuticals (documento WO 2002022613) y Squibb & Sons (documentos US 5290929, EP 531976, EP 484881). Las unidades de heteroarilo que imitan los sideróforos también se pueden unir a las cadenas laterales como hidrazidas como se demostró por Squibb & Sons (documentos US 5318963, US 5112968). Recientemente, Pfizer investigó nuevamente los monocarbámicos, β -lactamas monocíclicos que portan un grupo activador sulfonilaminocarbonilo en la posición N1 (documento WO 2010070523). Adicionalmente, en el documento WO 2008116813, Basilea ha descrito estrategias de terapias combinadas usando una combinación de monobactámicos con carbapenems.

45 En vista del creciente desarrollo de la resistencia de las bacterias patógenas contra agentes antibacterianos conocidos, que incluyen resistencias múltiples, hay una necesidad continua por encontrar sustancias antibacterianas novedosas, en particular compuestos que tengan grupos estructurales diferentes.

50 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



en la que

R^1 y R^2 representan, independientemente el uno del otro, hidrógeno, aminocarbonilo o alquilo (C_1-C_4), o

R^1 y R^2 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo (C_3-C_8),

R^3 representa $-(CH_2)_m-(SO_2)OH$ o $-O-(CH_2)_o-(SO_2)OH$,

en el que m y o representan, independientemente el uno del otro, un número entero de 0, 1, 2 o 3, y

en el que cualquier grupo CH_2 contenido en los restos que R^3 representa puede estar sustituido con uno o dos restos de alquilo (C_1-C_4),

X representa CR^4 o N ,

R^4 representa hidrógeno o halógeno,

Z representa un enlace o una cadena de alquilo que tiene uno, dos, tres o cuatro átomos de carbono,

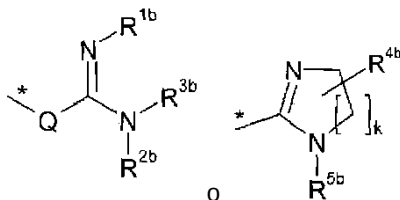
en el que la cadena de alquilo puede estar sustituida con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente el uno del otro del grupo que consiste en carboxi, aminocarbonilo y alquilo (C_1-C_4),

en el que alquilo a su vez puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, carboxi y aminocarbonilo,

Y representa un enlace, O , NH o S ,

A representa arilo (C_6-C_{10}) o heteroarilo de 5 a 10 miembros,

en el que arilo y heteroarilo están sustituidos con un sustituyente de la siguiente fórmula



en la que

R^{1b} , R^{2b} y R^{3b} representan, independientemente el uno del otro, hidrógeno, amino, hidroxilo, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros, o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en los que amino e hidroxilo pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro del grupo que consiste en carbonilo, alquil (C_1-C_4)-carbonilo, mono- o di-alquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo, y alquilo (C_1-C_4),

en los que alcoxi, heterociclilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, carbonilo, carboxi, alquil (C_1-C_4)-carbonilo, alcoxi (C_1-C_4), mono- o di-alquil (C_1-C_4)-amino, mono- o di-alquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo, $-NH-CH(=NH)$, $-NH-C(=NH)(NH_2)$, $-C(=NH)CH_3$ y alquilo (C_1-C_4), y

en los que alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, carbonilo, carboxi, carbonilo, aminocarbonilo, carbonil-amino, alquil (C_1-C_4)-carbonilo, alcoxi (C_1-C_4), mono- o di-alquil (C_1-C_4)-amino, mono- o di-alquil (C_1-C_4)-amino-carbonilo, $-NH-CH(=NH)$, $-NH-C(=NH)(NH_2)$, $-CH(=NH)CH_3$, arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterociclilo de 5 o 6 miembros,

en los que heteroarilo y heterociclilo a su vez pueden estar sustituidos con alquilo (C_1-C_4),

en los que amino a su vez puede estar sustituido con heteroarilo de 5 o 6 miembros, o

R^{2b} y R^{3b} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 5 a 7 miembros que incluye uno, dos o tres heteroátomos adicionales seleccionados de la serie N , O y S , y R^{1b} es como se define anteriormente,

R^{4b} representa hidrógeno, amino, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄),

5 en el que amino y hidroxilo pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro del grupo que consiste en alquil (C₁-C₄)-carbonilo, mono- o di-alquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo y alquilo (C₁-C₄),

10 en el que alcoxi puede estar sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, carbonilo, carboxi, alquil (C₁-C₄)-carbonilo, alcoxi (C₁-C₄), mono- o di-alquil (C₁-C₄)-amino, mono- o di-alquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo, -NH-CH(=NH), -NH-C(=NH)(NH₂), -CH(=NH)CH₃ y alquilo (C₁-C₄), y

15 en el que alquilo puede estar sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, carbonilo, carboxi, aminocarbonilo, alquil (C₁-C₄)-carbonilo, alcoxi (C₁-C₄), mono- o di-alquil (C₁-C₄)-amino, mono- o di-alquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo, -NH-CH(=NH), -NH-C(=NH)(NH₂), -CH(=NH)CH₃, alquilo (C₁-C₄), arilo (C₆-C₁₀) y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

R^{5b} representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

20 Q representa un enlace, CH₂ o NH,

k representa un número entero de 1 o 2, y

25 * es el sitio de enlace al resto representado por A, y

en el que arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos además con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro del grupo que consiste en halógeno, ciano, amino, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), mono- o di-alquil (C₁-C₄)-amino, amino-alquilo (C₁-C₄), hidroxilo-alquilo (C₁-C₄) o carboxi,

30 en el que alquilo, alcoxi, alquilamino, aminoalquilo, hidroxialquilo y carboxi pueden estar sustituidos a su vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄) y carbonilo, y

l representa un número entero de 0, 1, 2 o 3,

35 y las sales de los mismos, los solvatos de los mismos y los solvatos de las sales de los mismos.

Los compuestos de la invención son los compuestos de fórmula (I) y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, así como los compuestos que están englobados en la fórmula (I) y que se mencionan más adelante en la presente como realizaciones ejemplares, y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, en la medida en que los compuestos englobados por la fórmula (I) y mencionados más adelante en la presente no son ya sales, solvatos y solvatos de las sales.

45 Los compuestos de la invención pueden, dependiendo de su estructura, existir en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). La invención por lo tanto también engloba los enantiómeros o diastereómeros y las mezclas respectivas de los mismos. Los constituyentes estereoisoméricamente uniformes pueden ser aislados de un modo conocido a partir de dichas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros.

Si los compuestos de la invención pueden estar en formas tautoméricas, la presente invención engloba todas las formas tautoméricas.

50 Las sales preferidas para los fines de la presente invención son sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención. Sin embargo, también están englobadas las sales que no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas pero que se pueden usar por ejemplo para el aislamiento o purificación de los compuestos de la invención.

55 Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen sales de bases inorgánicas como sales de amonio, sales de metales alcalinos, en particular sales de sodio o potasio, sales de metales alcalino-térreos, en particular sales de magnesio o calcio; sales de bases orgánicas, en particular sales derivadas de ciclohexilamina, bencilamina, octilamina, etanolamina, dietanolamina, dietilamina, trietilamina, etilendiamina, procaína, morfina, pirrolina, piperidina, N-etilpiperidina, N-metilmorfina, piperazina como la base orgánica; o sales con aminoácidos básicos, en particular lisina, arginina, ornitina e histidina.

65 Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) también incluyen sales de ácidos inorgánicos como hidroclouros, hidrobromuros, sulfatos, fosfatos o fosfonatos; sales de ácidos orgánicos, en particular acetatos, formiatos, propionatos, lactatos, citratos, fumaratos, maleatos, benzoatos, tartratos, malatos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, toluenosulfonatos o bencenosulfonatos; o sales con aminoácidos ácidos, en

particular aspartato o glutamato.

Los solvatos para los fines de la invención hacen referencia a aquellas formas de los compuestos de la invención que en la forma de estado sólido o líquido forman un complejo por coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma específica de solvatos en los cuales la coordinación tiene lugar con agua.

En el contexto de esta invención, los sustituyentes tienen las siguientes definiciones a menos que se especifique de otro modo.

El término alquilo hace referencia a alquilo (C₁-C₆) de cadena lineal o ramificada, preferiblemente alquilo (C₁-C₄), como por ejemplo, en particular, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo y terc-butilo. El término alquilamino hace referencia a un sustituyente alquilo unido a través de un grupo amino. El término alquilcarbonilo hace referencia a un sustituyente alquilo unido a través de un grupo carbonilo. El término alquilaminocarbonilo hace referencia a un sustituyente alquilamino unido a través de un grupo carbonilo.

El término cicloalquilo hace referencia a anillos alifáticos C₃-C₈, preferiblemente C₃-C₆, tal como, en particular, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término alcoxi hace referencia a alcoxi (C₁-C₆) de cadena lineal o ramificada, preferiblemente alcoxi (C₁-C₄), tal como, en particular, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi, isobutoxi y terc-butoxi. El término alcoxycarbonilo hace referencia a un sustituyente alcoxi unido a través de un grupo carbonilo.

El término heteroarilo hace referencia a grupos cíclicos heteroaromáticos con 5-10 átomos anulares, preferiblemente con 5-6 átomos anulares, y con hasta 4, preferiblemente con hasta 2, heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, S, en el que N también puede formar un N-óxido. Se prefieren los grupos heteroarilo monocíclicos con 5-6 átomos anulares que incluyen hasta 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, tal como, en particular, tiofeno, benzotiofeno, furano, benzofurano, pirrol, pirazol, imidazol, tiazol, tiadiazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indol, isoindol, purina, quinolina o isoquinolina. Muchos otros grupos heteroarilo adecuados para los fines de la invención son conocidos por los expertos en la técnica o pueden encontrarse fácilmente en la bibliografía.

El término heterociclilo hace referencia a grupos heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados con 4-10 átomos anulares, preferiblemente con 5-6 átomos anulares, y con hasta 3, preferiblemente con hasta 2, heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, S, SO y SO₂, en el que N también puede formar un N-óxido. Se prefieren los grupos heterociclilo monocíclicos saturados con 5-6 átomos anulares que incluyen hasta 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, tal como, en particular, pirrolidina, pirrolina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, tiazolidina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, pirano, tetrahidropirano, tiopirano, tetrahidrotiopirano, morfolina, tiomorfolina, piperazina, piperidazina. Muchos otros grupos heterociclilo adecuados para los fines de la invención son conocidos por los expertos en la técnica o pueden encontrarse fácilmente en la bibliografía.

El término halógeno hace referencia a flúor, cloro, bromo o yodo; preferiblemente flúor o cloro.

El término aminocarbonilo hace referencia a un grupo amino unido a través de un grupo carbonilo.

El término carbonilamino hace referencia a un grupo carbonilo unido a través de un grupo amino.

El término carboxi hace referencia a un grupo ácido carboxílico, es decir, un grupo -COOH.

El término carboniloxi hace referencia a un grupo carbonilo unido a través de un oxígeno.

La presente invención se refiere también a compuestos de fórmula (I) en la que

R¹ y R² representan, independientemente el uno del otro, hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), o

R¹ y R², junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo (C₃-C₈),

R³ representa -(CH₂)_m-(SO₂)OH o -O-(CH₂)_o-(SO₂)OH,

en el que m y o representan, independientemente el uno del otro un número entero de 0, o 1, y

en el que cualquier grupo CH₂ contenido en los restos que R³ representa puede estar sustituido con uno o dos restos de alquilo (C₁-C₄),

X representa CR⁴ o N,

R⁴ representa hidrógeno o halógeno,

Z representa un enlace o una cadena de alquilo que tiene uno, dos o tres átomos de carbono,

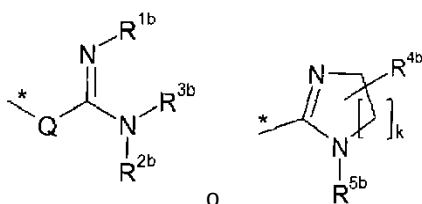
5 en el que la cadena de alquilo puede estar sustituida con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados independientemente el uno del otro del grupo que consiste en carboxi, aminocarbonilo y alquilo (C₁-C₄),

en el que alquilo a su vez puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxí y carboxi,

10 Y representa un enlace, O, NH o S,

A representa arilo (C₆-C₁₀) o heteroarilo de 5 a 10 miembros,

15 en el que arilo y heteroarilo están sustituidos con un sustituyente de la siguiente fórmula



en la que

20 R^{1b}, R^{2b} y R^{3b} representan, independientemente el uno del otro, hidrógeno, amino, hidroxí, alquilo (C₁-C₄), heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

25 en los que heterociclilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro del grupo que consiste en halógeno, hidroxí, amino, carbonilo, carboxi, alquil (C₁-C₄)-carbonilo, alcoxi (C₁-C₄), mono- o di-alquil (C₁-C₄)-amino, mono- o di-alquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo, -NH-CH(=NH), -NH-C(=NH)-(NH₂), -C(=NH)CH₃ y alquilo (C₁-C₄), y

30 en los que alquilo puede estar sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro del grupo que consiste en halógeno, hidroxí, amino, carbonilo, carboxi, carboniloxi, aminocarbonilo, carbonilamino, alquil (C₁-C₄)-carbonilo, alcoxi (C₁-C₄), mono- o di-alquil (C₁-C₄)-amino, mono- o di-alquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo, -NH-CH(=NH), -NH-C(=NH)-(NH₂), -CH(=NH)CH₃, arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterociclilo de 5 o 6 miembros,

35 en los que heteroarilo y heterociclilo a su vez pueden estar sustituidos con alquilo (C₁-C₄), o

R^{2b} y R^{3b}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 5 a 7 miembros que incluye uno, dos o tres heteroátomos adicionales seleccionados de la serie N, O y S, y R^{1b} es como se define anteriormente,

40 R^{4b} representa hidrógeno, amino, hidroxí, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄),

en el que amino y hidroxí pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro del grupo que consiste en alquil (C₁-C₄)-carbonilo, mono- o di-alquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo y alquilo (C₁-C₄), y

45 en el que alquilo puede estar sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro del grupo que consiste en halógeno, hidroxí, amino, carbonilo, carboxi, aminocarbonilo, alquil (C₁-C₄)-carbonilo, alcoxi (C₁-C₄), mono- o di-alquil (C₁-C₄)-amino, mono- o di-alquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo, -NH-CH(=NH), -NH-C(=NH)-(NH₂), -CH(=NH)CH₃, alquilo (C₁-C₄), arilo (C₆-C₁₀) y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

50 R^{5b} representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

Q representa un enlace, CH₂ o NH,

55 k representa un número entero de 1 o 2, y

* es el sitio de enlace al resto representado por A, y

en el que arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos además con uno o dos sustituyentes seleccionados

independientemente el uno del otro del grupo que consiste en halógeno, ciano, amino, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), mono- o di-alquil (C₁-C₄)-amino, amino-alquilo (C₁-C₄), hidroxilo-alquilo (C₁-C₄) o carboxi,

en el que alquilo, alcoxi, alquilamino, aminoalquilo, hidroxialquilo y carboxi pueden estar sustituidos a su vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄) y carbonilo, y

I representa un número entero de 0 o 1

y las sales de los mismos, los solvatos de los mismos y los solvatos de las sales de los mismos.

La presente invención también se refiere a compuestos de fórmula (I) en la que

R¹ y R² representan, independientemente el uno del otro, hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), o

R¹ y R², junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo (C₃-C₈),

R³ representa -(SO₂)OH o -O-(CH₂)_o-(SO₂)OH,

en el que o es un número entero de 0 o 1, y

en el que cualquier grupo CH₂ contenido en los restos que R³ representa puede estar sustituido con uno o dos restos de alquilo (C₁-C₄),

X representa CH,

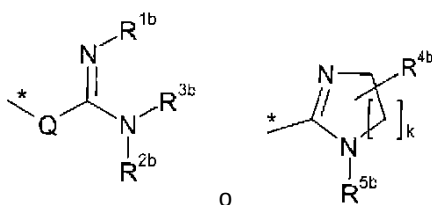
Z representa una cadena de alquilo que tiene dos o tres átomos de carbono,

en el que la cadena de alquilo puede estar sustituida con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro del grupo que consiste en carboxi, aminocarbonilo, metilo, hidroxietilo, hidroxietilo,

Y representa O

A representa fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en el que fenilo y heteroarilo están sustituidos con un sustituyente de la siguiente fórmula



en la que

R^{1b}, R^{2b} y R^{3b} representan, independientemente el uno del otro, hidrógeno, amino, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄) o heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros,

en los que heterociclilo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro del grupo que consiste en amino, carboxi, mono- o di-alquil (C₁-C₄)-amino, y alquilo (C₁-C₄), y

en los que alquilo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro del grupo que consiste en hidroxilo, amino, carboxi, carbonilo, aminocarbonilo, carbonilamino, mono- o di-alquil (C₁-C₄)-amino, mono- o di-alquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo, -NH-CH(=NH), -NH-C(=NH)(NH₂), fenilo, heteroarilo de 6 miembros y heterociclilo de 5 o 6 miembros, o

R^{2b} y R^{3b}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 6 miembros que incluye uno o dos átomos de nitrógeno, y R^{1b} es hidrógeno,

R^{4b} representa hidrógeno o amino,

en el que amino puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo (C₁-C₄),

R^{5b} representa hidrógeno,

Q representa un enlace,

k representa un número entero de 1 o 2, y

* es el sitio de enlace al resto representado por A, y

en el que fenilo y heteroarilo pueden estar sustituidos además con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro del grupo que consiste en halógeno, ciano, amino, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄) o hidroxilo-alquilo (C₁-C₄),

en el que hidroxialquilo puede estar sustituido a su vez con un sustituyente carbonilo, y

I representa 0

y las sales de los mismos, los solvatos de los mismos y los solvatos de las sales de los mismos.

La presente invención también se refiere a compuestos de fórmula (I) en la que

R¹ y R² representan, independientemente el uno del otro, hidrógeno o metilo,

R³ representa -(SO₂)OH o -O-(SO₂)OH,

X representa CH,

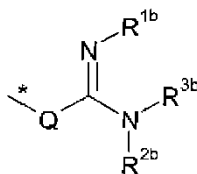
Z representa una cadena de alquilo que tiene dos o tres átomos de carbono,

en el que la cadena de alquilo puede estar sustituida con uno o dos sustituyentes, seleccionados independientemente el uno del otro del grupo que consiste en carboxi y metilo,

Y representa O,

A representa fenilo o heteroarilo de 6 miembros,

en el que fenilo y heteroarilo están sustituidos con un sustituyente de la siguiente fórmula



en la que

R^{1b} y R^{2b} representan hidrógeno,

R^{3b} representa hidrógeno, amino, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄) o heterociclilo que contiene nitrógeno de 4, 5 o 6 miembros,

en el que alquilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, amino, carboxi, carbonilo, mono- o di-alquil (C₁-C₄)-amino, -NH-CH(=NH), -NH-C(=NH)(NH₂), heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros y heterociclilo que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros,

Q representa un enlace,

* es el sitio de enlace al resto representado por A, y

en el que arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos además con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, amino, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄) o hidroxilo-alquilo (C₁-C₄)

I representa 0

y las sales de los mismos, los solvatos de los mismos y los solvatos de las sales de los mismos.

La presente invención también se refiere a compuestos de fórmula (I) en la que

R^1 y R^2 representan metilo,

R^3 representa $-O-(SO_2)OH$,

5 X representa CH ,

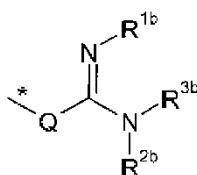
Z representa una cadena de alquilo que tiene dos átomos de carbono,

en el que la cadena de alquilo puede estar sustituida con un sustituyente carboxi,

10

Y representa O,

A representa fenilo sustituido con un sustituyente de la siguiente fórmula



15

en la que

R^{1b} y R^{2b} representan hidrógeno,

20

R^{3b} representa aminoetilo, azetidina, pirrolidina o piperidina,

Q representa un enlace,

25

* es el sitio de enlace al resto representado por A, y

I representa O

y las sales de los mismos, los solvatos de los mismos y los solvatos de las sales de los mismos.

30

La presente invención también se refiere a compuestos de fórmula (I) en la que

R^1 y R^2 representa metilo,

35

R^3 representa $-O-(SO_2)OH$,

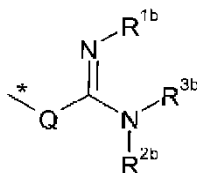
X representa CH ,

Z representa una cadena de alquilo de dos carbonos, sustituida con un sustituyente carboxi,

40

Y representa O,

A representa fenilo sustituido con un sustituyente de la siguiente fórmula



45

en la que

R^{1b} y R^{2b} representan hidrógeno,

50

R^{3b} representa aminoetilo, azetidina, pirrolidina o piperidina,

Q representa un enlace,

55

* es el sitio de enlace al resto representado por A, y

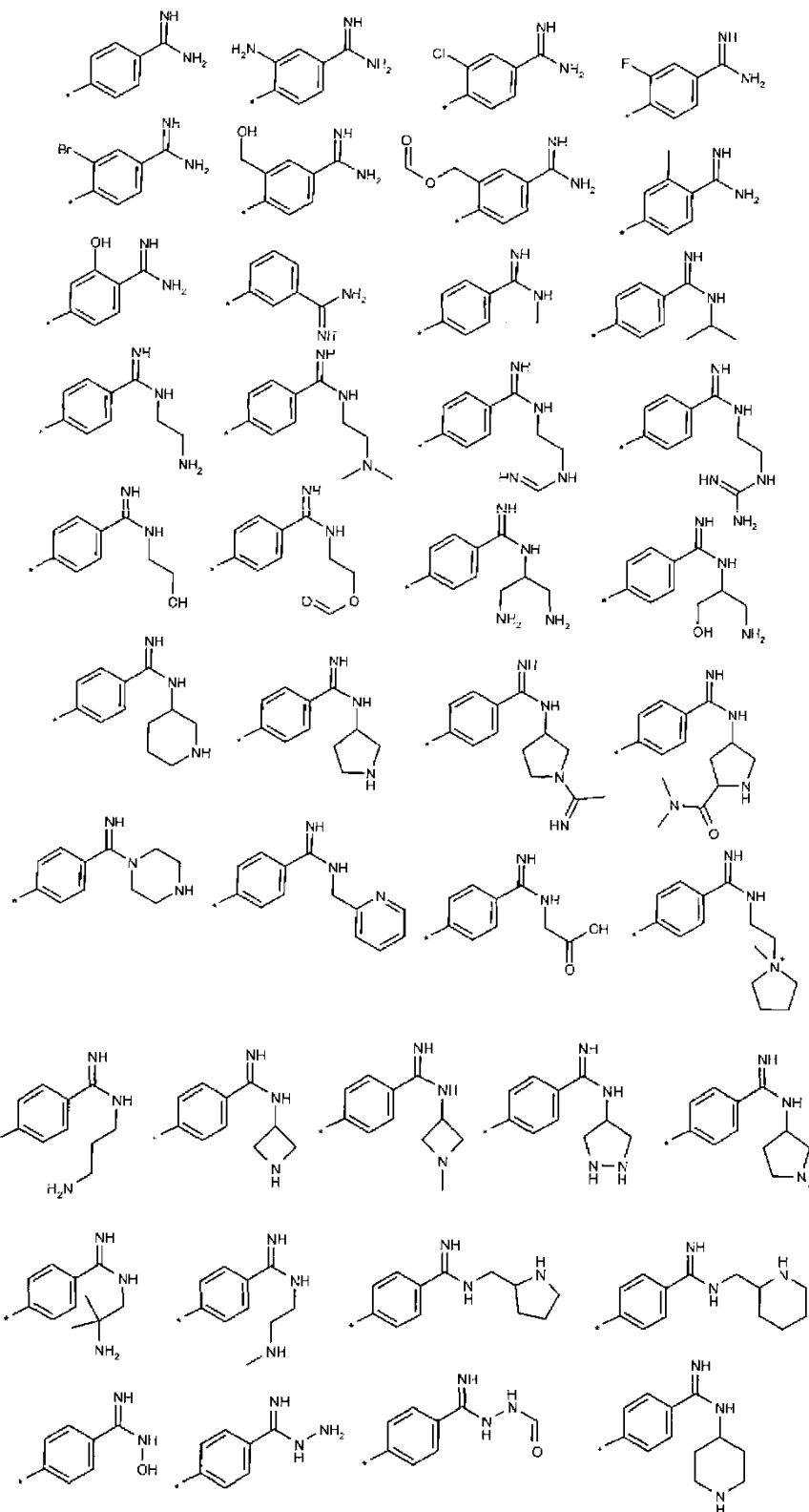
I representa 0

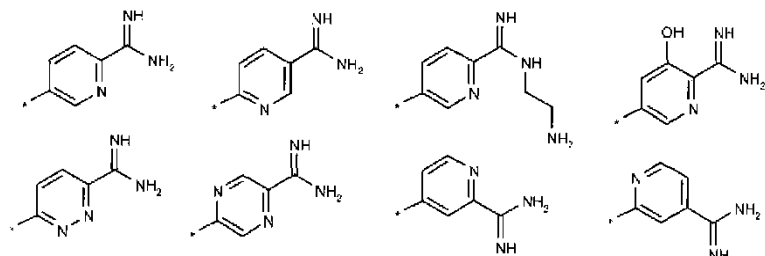
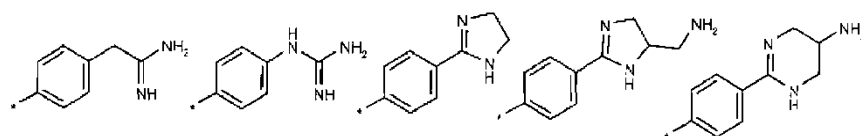
y las sales de los mismos, los solvatos de los mismos y los solvatos de las sales de los mismos.

5

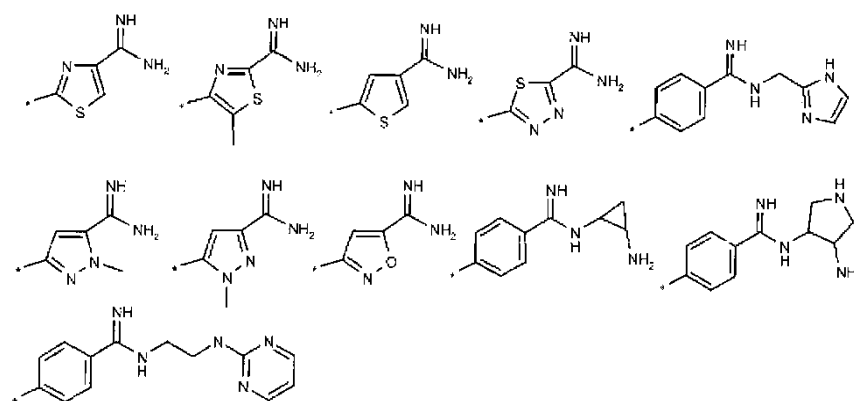
En particular, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en la que

A representa un grupo seleccionado de las siguientes fórmulas





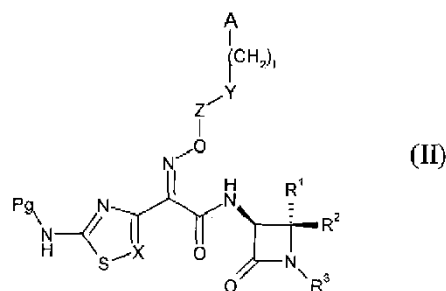
5



10 y las sales de los mismos, los solvatos de los mismos y los solvatos de las sales de los mismos.

La presente invención también se refiere a métodos para la preparación de compuestos de fórmula (I). Los compuestos de la presente invención pueden prepararse eliminando el grupo protector de los compuestos de fórmula

15

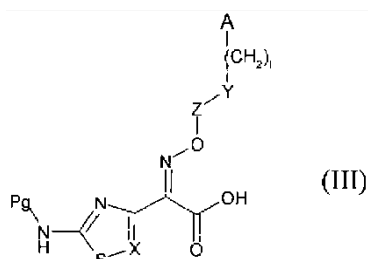


en la que Pg representa un grupo protector y R^1 - R^3 , A, I, X, Y y Z son como se definen anteriormente, bajo condiciones ácidas.

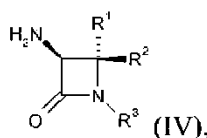
20

Las condiciones ácidas pueden implicar tratar los compuestos de fórmula (II) con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico a temperaturas en un intervalo entre 0°C y 100°C durante un tiempo entre 10 min. y 16 horas, preferiblemente con ácido fórmico al 90% a una temperatura de 30-60°C durante 30-60 min.

25 Los compuestos de fórmula (II) pueden sintetizarse haciendo reaccionar compuestos de fórmula



en la que Pg representa un grupo protector y A, l, X, Y y Z son como se definen anteriormente, con compuestos de fórmula

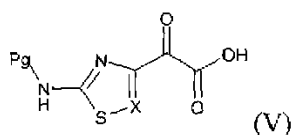


en la que R¹, R² y R³ son como se definen anteriormente.

La reacción generalmente se lleva a cabo en disolventes inertes en presencia de un agente de acoplamiento y donde sea aplicable con la adición de una base a una temperatura en un intervalo entre -20°C y 80°C durante 1-24 horas, preferiblemente a una temperatura de 20-30°C durante la noche. Disolventes inertes son, por ejemplo, diclorometano (DCM), triclorometano, benceno, tolueno, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidin-2-ona (NMP) y acetonitrilo. así como también mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. Un disolvente preferido es N,N-dimetilformamida.

Los reactivos de acoplamiento adecuados son, por ejemplo, carbodiimidas como por ejemplo N,N'-dietil-, N,N'-dipropil-, N,N'-diisopropil-, N,N'-d ciclohexilcarbodiimida, hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminoisopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), N-ciclohexilcarbodiimida-N'-propiloximetil-poliestireno (PS-Carbodiimida) o compuestos de carbonilo tales como carbonildiidimidazol (CDI), o compuestos de 1,2-oxazolio tales como 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio-3-sulfato o 2-terc-butil-5-metil-isoxazolio-perclorato, o compuestos acilamino tales como 2-etoxi-1-etoxi-carbonil-1,2-dihidroquinolina, o anhídrido de ácido propanofosfónico, o cloroformiato de isobutilo, o cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo, o hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetra- metiluronio (TPTU) o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (BOP), o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)-fosfonio (PyBOP), o N-hidroxisuccinimida, así como también mezclas de los reactivos de acoplamiento mencionados anteriormente con o sin la adición de una base. En el último caso, pueden usarse bases inorgánicas y orgánicas. Las bases adecuadas son, por ejemplo, carbonatos y bicarbonatos, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina o 4-dimetilaminopiridina. Preferiblemente, las reacciones se llevan a cabo con una mezcla de una carbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol con o sin la adición de bicarbonato de sodio como base.

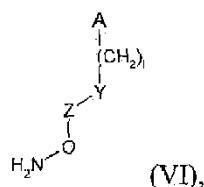
Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse selectivamente con la orientación Z preferida de la oxima haciendo reaccionar compuestos de fórmula (V)



en la que Pg representa un grupo protector,

y X es como se define anteriormente

con compuestos de fórmula



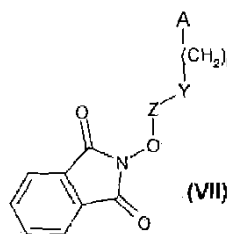
en la A, I, Y y Z son como se definen anteriormente.

La reacción generalmente se lleva a cabo en disolventes próticos o en mezclas de disolventes que contienen al menos un disolvente prótico a una temperatura en un intervalo entre 0°C y 100°C durante 1-24 horas. Los disolventes próticos adecuados son, por ejemplo, metanol, etanol, iso-propanol, terc butanol, agua o ácido acético. Los disolventes adecuados para formar mezclas son, por ejemplo, diclorometano, triclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo y *N,N*-dimetilformamida. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en una mezcla de etanol anhidro y cloroformo a 20-30°C durante la noche.

Los compuestos de fórmula (IV) pueden sintetizarse de acuerdo con las siguientes referencias de la bibliografía: J. Org. Chem. 1982, 47 (26), 5160-5167; documento WO 2007/65288; J. Antibiotics 1985, 38 (11), 1536-1549; documento WO 2008/116813; Org. Proc. Res. Dev. 2002, 6 (6), 863-868; documentos EP 336667; DE 3336262; BE 904699, o adaptando los procedimientos de referencia de manera conocida por los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula (V) pueden sintetizarse de acuerdo con las siguientes referencias de la bibliografía: Chem. & Pharm. Bull., 1990, 38(12), 3476 - 3479; Bioorg. Med. Chem., 2007, 38 (21), 6716-6732; Chem. & Pharm. Bull., 1990, 38(12), 3476 - 3479 or Bioorg. Med. Chem., 2007, 38(21), 6716-6732.

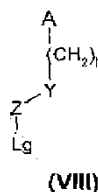
Los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse desprotegiendo compuestos de fórmula



en la que A, I, Y y Z son como se definen anteriormente.

La reacción de desprotección generalmente se lleva a cabo con hidrazina, amoníaco o metilamina, o una sal o un solvato de los mismos, en disolventes próticos o en mezclas de disolventes que contienen al menos un disolvente prótico a una temperatura en un intervalo entre 0°C y 100°C durante 1-24 horas. Los disolventes próticos son, por ejemplo, metanol, etanol, iso-propanol, terc-butanol, agua o ácido acético. Los disolventes adecuados para formar mezclas son, por ejemplo, diclorometano, triclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo y *N,N*-dimetilformamida. Preferiblemente, las reacciones se llevan a cabo con monohidrato de hidrazina en etanol anhidro a 20-30°C durante 2-6 horas.

Los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula



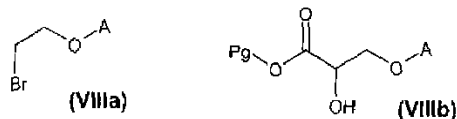
en la que Lg representa un grupo saliente, y A, I, Y y Z son como se definen anteriormente,

con N-hidroxi-ftalimida.

La reacción puede realizarse como una reacción de tipo alquilación (Lg = haluro, mesilato, tosilato, triflato o similar) o de tipo Mitsunobu (Lg = OH). Las reacciones de tipo alquilación generalmente se llevan a cabo en presencia de una base inorgánica u orgánica en disolventes apróticos a una temperatura en un intervalo entre 0°C y 100°C durante 1-24 horas.

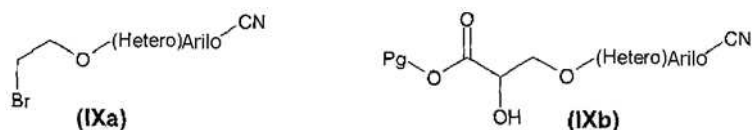
Las reacciones de tipo Mitsunobu generalmente se llevan a cabo en presencia de trifenilfosfina y un azodicarboxilato de alquilo en disolventes apróticos a una temperatura en un intervalo entre 0°C y 100°C durante 1-24 horas. Los disolventes apróticos adecuados son, por ejemplo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, diclorometano, triclorometano, 1,4-dioxano, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y *N*-metil-pirrolidin-2-ona. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo bajo condiciones de Mitsunobu (Lg = OH) en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo en tetrahidrofurano anhidro a 0°C a 30°C durante 2-6 horas.

En un método alternativo preferido, la reacción se lleva a cabo bajo condiciones de alquilación en presencia de carbonato de potasio o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) en acetonitrilo o *N,N*-dimetilformamida a 20°C a 80°C durante 2-16 horas. Los ejemplos de compuestos preferidos de fórmula (VIII) son compuestos de las fórmulas



en las que Pg representa un grupo protector de éster de alquilo o de arilalquilo y A es como se define anteriormente.

Los compuestos de fórmula (VIIIa) y (VIIIb) pueden sintetizarse convirtiendo el grupo ciano en compuestos de fórmula



en la Pg representa un grupo protector de éster de alquilo o de arilalquilo

en la funcionalidad amidina sustituida o no sustituida requerida.

La conversión del ciano(hetero)arilo en la amidina correspondiente puede lograrse bajo diversas condiciones ácidas y alcalinas.

Una posibilidad es tratar el ciano(hetero)arilo con gas ácido clorhídrico en un disolvente prótico, como metanol o etanol, a 0°C a 30°C durante 2-24 horas. El intermedio de amidato de O-alquilo formado se trata entonces con una disolución de amoníaco o una amina en el mismo disolvente a 20°C a 50°C durante 1-16 horas. El gas ácido clorhídrico también puede formarse in situ a partir de cloruro de acetilo o cloruro de tionilo; también puede usarse cloruro de amonio en presencia de una base como trietilamina o diisopropiletilamina en lugar de una disolución de amoníaco.

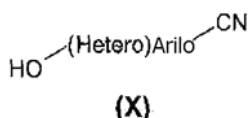
Otra posibilidad es hacer reaccionar el ciano(hetero)arilo con una amina, cloruro de amonio o una sal de amina en presencia de trimetilaluminio en un disolvente no prótico, como tolueno o diclorobenceno, a 20°C a 120°C durante 1-16 horas.

Otra opción es tratar el ciano(hetero)arilo con hidroxilamina en disolventes polares, como etanol, agua o dimetilsulfóxido, o una mezcla de los disolventes mencionados anteriormente, a 20°C a 80°C durante 1-16 horas. El intermedio de amidoxima formado se desoxigena luego usando hidrógeno sobre paladio sobre carbono en ácido acético a 20°C y 50°C durante 4-24 horas. Puede usarse hidroccloruro de hidroxilamina en presencia de trietilamina o diisopropiletilamina en lugar de hidroxilamina; la desoxigenación también puede llevarse a cabo usando un codisolvente, como metanol, etanol o 1,4-dioxano, o con anhídrido ácido acético adicional.

Otra opción es tratar el ciano(hetero)arilo con alcóxido de sodio en el alcohol correspondiente, preferiblemente con metóxido de sodio en metanol, a 20°C a 50°C durante 2-20 horas. El intermedio de amidato de O-alquilo formado se trata luego con una disolución de amoníaco o una amina como se describe anteriormente.

Otra opción es tratar el ciano(hetero)arilo con hexametildisilazida de litio en un disolvente inerte como tetrahidrofurano a 0°C a 20°C durante 2-20 horas. El intermedio de amidina protegida con sililo formado se desprotege luego tratando con un ácido en un disolvente polar, preferiblemente con ácido clorhídrico en etanol, a 0°C a 20°C durante 1-16 h. La hexametildisilazida de litio puede formarse de ese modo *in situ*, por ejemplo a partir de *n*-butil-litio y hexametildisilazano.

Los compuestos de fórmula (IXa) y (IXb) pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula



adaptando procedimientos de alquilación dados a conocer en la bibliografía, por ejemplo en J. Am. Chem. Soc. 2009, 131 (10), 3762-3771 y el documento WO 2008096189, o adaptando procedimientos de apertura de anillos de epóxido dados a conocer en la bibliografía, por ejemplo en ChemMedChem. 2007, 2 (5), 641-654; Heterocycles 2005, 65 (11), 2667-2674 y Tetrahedron Lett. 2001, 42 (50), 8743-8745.

Antes de realizar la alquilación o apertura del epóxido, los compuestos de fórmula (X) también pueden convertirse primero a la correspondiente amidina usando los métodos detallados anteriormente.

- 5 Los compuestos de la invención muestran un intervalo valioso de efectos farmacológicos que podrían no haber sido predichos.

Por lo tanto, son útiles para el uso como medicamentos en métodos de tratamiento y/o profilaxis de enfermedades en seres humanos y animales.

- 10 Los compuestos de la presente invención se distinguen en particular por un intervalo ventajoso de efectos antibacterianos.

- 15 También se describe el uso de los compuestos de la invención en métodos de tratamiento y/o profilaxis de enfermedades provocadas por bacterias, especialmente bacterias gramnegativas.

La presente invención se refiere además al uso de los compuestos de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, especialmente de infecciones bacterianas y en particular las enfermedades mencionadas más abajo.

- 20 También se describe el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la invención en un método para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, especialmente de infecciones bacterianas y en particular las enfermedades mencionadas más abajo.

- 25 Los compuestos de la invención exhiben un espectro antibacteriano contra bacterias gramnegativas y bacterias grampositivas seleccionadas combinado con baja toxicidad. Los compuestos de esta invención son particularmente útiles en la medicina humana y veterinaria para la profilaxis y tratamiento de infecciones locales y sistémicas que son provocadas por ejemplo por los siguientes patógenos o por mezcla de los siguientes patógenos:

- 30 Bacterias grampositivas aerobias: incluyendo pero sin limitarse a, *Staphylococcus spp.* (*S. aureus*), *Streptococcus spp.* (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *Streptococcus group C and G*) así como *Bacillus spp.* y *Listeria monocytogenes*.

- 35 Bacterias gramnegativas aerobias: *Enterobacteriaceae*, incluyendo pero sin limitarse a *Escherichia spp.* (*E. coli*), *Citrobacter spp.* (*C. freundii*, *C. diversus*), *Klebsiella spp.* (*K. pneumoniae*, *K. oxytoca*), *Enterobacter spp.* (*E. cloacae*, *E. aerogenes*), *Morganella morganii*, *Hafnia alvei*, *Serratiaspp.* (*S. marcescens*), *Proteus spp.* (*P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. penneri*), *Providencia spp.* (*P. stuartii*, *P. rettgeri*), *Yersitaia spp.* (*Y. enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis*), *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* y también no fermentadoras, incluyendo, pero sin limitarse a, *Pseudomonas spp.* (*P. aeruginosa*), *Burkholderia spp.* (*B. cepacia*), *Stenotrophomonas maltophilia*, y *Acinetobacter spp.* (*A. baumannii*, *Acinetobacter gen. sp. 13TU*, *Acinetobacter gen. sp. 3*) así como *Bordetella spp.* (*B. bronchiseptica*), *Moraxella catarrhalis* y *Legionella pneumophila*; además, *Aeromonas spp.*, *Haemophilus spp.* (*H. influenzae*), *Neisseria spp.* (*N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*) así como *Alcaligenes spp.* (incluyendo *A. xylosoxidans*), *Pasteurella spp.* (*P. multocida*), *Vibro spp.* (*V. cholerae*), *Campylobacterjejuni* y *Helicobacter pylori*.

- 45 Además, el espectro antibacteriano también engloba las bacterias estrictamente anaerobias, incluyendo, pero sin limitarse a *Bacteroides spp.* (*B. fragilis*), *Peptostreptococcus spp.* (*P. anaerobius*), *Prevotella spp.*, *Brucella spp.* (*B. abortus*), *Porphyromonas spp.*, y *Clostridium spp.* (*Clostridium perfringens*).

- 50 El listado anterior de patógenos es meramente ejemplar y de ningún modo debe ser interpretado como limitante. Los ejemplos de enfermedades que pueden ser causadas por dichos patógenos y que pueden ser prevenidas, mejoradas o curadas por los compuestos de acuerdo a la invención son, por ejemplo:

- 55 Infecciones del aparato respiratorio tales como infecciones del aparato respiratorio inferior, infección pulmonar en pacientes con fibrosis quística, exacerbación aguda de bronquitis crónica, neumonía adquirida de la comunidad (CAP), neumonía hospitalaria (que incluye neumonía asociada a respirador (VAP)), enfermedades de las vías respiratorias superiores, panbronquiolitis difusa, tonsilitis, faringitis, sinusitis aguda y otitis que incluye mastoiditis; infecciones del aparato urinario y genitales por ejemplo cistitis, uretritis, pielonefritis, endometritis, prostatitis, salpingitis y epididimitis; infecciones oculares tal como conjuntivitis, úlcera de córnea, iridociclitis e infección postoperatoria en pacientes con cirugía de queratotomía radial; infecciones sanguíneas, por ejemplo septicemia;
- 60 infecciones de la piel y tejidos blandos, por ejemplo dermatitis infecciosa, heridas infectadas, quemaduras infectadas, flemón, foliculitis e impétigo; infecciones óseas y articulares tales como osteomielitis y artritis séptica; infecciones gastrointestinales, por ejemplo disentería, enteritis, colitis, enterocolitis necrotizante e infecciones anorrectales; infecciones intraabdominales tales como fiebre tifoidea, diarrea infecciosa, peritonitis con apendicitis, pelviperitonitis, y abscesos intraabdominales; infecciones en la región oral, por ejemplo infecciones tras operaciones dentales; otras infecciones, por ejemplo meliodosis, endocarditis infecciosa, abscesos hepáticos, colecistitis, colangitis, mastitis así como meningitis e infecciones del sistema nervioso.
- 65

Además de a seres humanos, las infecciones bacterianas también pueden ser tratadas en animales, tales como primates, cerdos, rumiantes (vaca, oveja, cabra), caballos, gatos, perros, aves (tal como gallina, pavo, codorniz, paloma, aves ornamentales), así como peces productores y ornamentales, reptiles y anfibios.

Los compuestos de la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Para este fin pueden ser administrados de un modo adecuado, tal como, por ejemplo, parenteralmente, pulmonarmente, nasalmente, sublingualmente, lingualmente, bucalmente, rectalmente, dérmicamente, transdérmicamente, conjuntivalmente, óticamente o como un implante o por dispositivo endoluminal.

Para estas rutas de administración, los compuestos de la invención se pueden administrar en formas adecuadas de administración.

La administración parenteral se puede realizar evitando una etapa de absorción (por ejemplo intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o con la inclusión de una etapa de absorción (por ejemplo intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea, o intraperitoneal). Las formas de administración adecuadas para la administración parenteral son, entre otras, preparaciones para inyección e infusión en la forma de disoluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Para las otras rutas de administración son adecuadas, por ejemplo, formas farmacéuticas para inhalación (entre ellas inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas nasales, disoluciones, pulverizaciones; comprimidos, películas/oblas o cápsulas, para administración lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones para oídos u ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (tal como, por ejemplo, parches), leche, pastas, espumas, polvos para empolverar, implantes o dispositivos endoluminales.

Los compuestos de la invención se pueden convertir a las formas de administración indicadas. Esto se puede realizar de un modo conocido per se por mezcla con excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Estos excipientes incluyen entre otros a vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o agentes humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitán), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizantes (por ejemplo antioxidantes tal como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como, por ejemplo, óxidos de hierro), y correctores de sabor y/u olor.

La presente invención además se refiere a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la invención, usualmente junto con uno o más excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, así como a su uso para los fines mencionados anteriormente.

La presente invención se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la invención en combinación con al menos otro compuesto activo, así como a su uso para los fines mencionados anteriormente.

Los ejemplos de otros compuestos activos incluyen inhibidores de β -lactamasa.

Los ejemplos de inhibidores de β -lactamasa adecuados para ser usados en combinación con los compuestos de la invención incluyen ácido clavulánico, tazobactam, sulbactam, avibactam (NXL-104), y MK-7655.

La cantidad mínima de los compuestos de la invención para ser administrada es una cantidad terapéuticamente eficaz. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" hace referencia a una cantidad de compuesto que previene el inicio de, alivia los síntomas de, detiene la progresión de, y/o elimina una infección bacteriana en seres humanos o animales.

Típicamente, un esquema de dosificación eficaz de los compuestos de la invención para adultos es entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 3000 mg de un compuesto de fórmula (I) en una dosis única; en otra forma de realización, una dosis única eficaz es entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 2000 mg. En otra forma de realización, una dosis única eficaz es entre aproximadamente 500 mg y aproximadamente 1200 mg. Típicamente, las dosificaciones se dan entre 1 y 4 veces por día. En una forma de realización, las dosificaciones se dan 3 veces por día. En algunos casos, puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos límites.

Sin embargo, cuando sea apropiado, puede ser necesario apartarse de estas cantidades indicadas, en particular como una función del peso corporal, ruta de administración, respuesta individual al ingrediente activo, tipo de preparación y tiempo o intervalo en el cual se realiza la administración. Por lo tanto, en algunos casos puede ser suficiente hacerlo con menos de la cantidad mínima mencionada anteriormente, mientras que en otros casos el límite superior mencionado puede ser excedido. En el caso de una administración de cantidades mayores, puede ser aconsejable distribuir estas en una pluralidad de dosis individuales durante el día.

Los datos porcentuales en los siguientes ensayos y ejemplos son, a menos que se indique de otro modo, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolvente, relaciones de dilución y datos de concentración de disoluciones líquido/líquido se basan en cada caso en el volumen. La afirmación "p/v" significa "peso/volumen". Por lo tanto, por ejemplo, "10% p/v" significa: 100 ml de disolución o suspensión contienen 10 g de sustancia.

Ejemplos

Abreviaturas

10	δ: desplazamiento químico en ppm br s: singlete ancho en RMN
15	CDCl_3: cloroformo deuterado d: doblete en RMN dd: doblete de doblete en RMN
20	DCM: diclorometano DMF: <i>N,N</i>-dimetilformamida
25	DMSO: dimetilsulfóxido EtOAc: acetato de etilo
30	ES^-: modo de ion negativo en espectrometría de masas con ionización por electropulverización ES^+: modo de ion positivo en espectrometría de masas con ionización por electropulverización g: gramo(s)
35	h: hora(s) HPLC: cromatografía de líquidos de altas prestaciones Hz: hercio
40	J: constante de acoplamiento en RMN l: litro(s)
45	M: molaridad m: multiplete en RMN mg: miligramo(s)
50	MHz: megahercio min: minuto(s)
55	ml: mililitro(s) mmol: milimol(es) mol: mol(es)
60	MS: espectrometría de masas N: normalidad
65	RMN: resonancia magnética nuclear

q: cuartete en RMN

s: singlete en RMN

5 t: triplete en RMN

t-BuOH: alcohol terc-butílico

TFA: ácido trifluoroacético

10 THF: tetrahidrofurano

TLC: cromatografía de capa fina

15 TMS: tetrametilsilano

Métodos analíticos

20 Todos los espectros de RMN de ^1H y ^{19}F se registraron en un Varian Oxford AS 400 NMR que opera a 400 MHz para ^1H , y 376 MHz para ^{19}F respectivamente. Los datos de RMN se registran en desplazamientos químicos con respecto al tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Los espectros de RMN se llevaron a cabo en CDCl_3 que contenía TMS al 0,05%, CD_3OD que contenía TMS al 0,05%, o $\text{DMSO}-d_6$ que contenía TMS al 0,03 %.

25 Los análisis de HPLC se realizaron usando un módulo de separación Waters 2695 y un sistema de conjunto fotodiodos Waters 2996 o un controlador Waters 600 que incluye un automuestreador Waters 717plus y un sistema de conjunto de fotodiodos Waters 2996 en una columna Atlantis T3-C18-3 μm -4,6x150 mm con un gradiente de acetonitrilo/ H_3PO_4 acuoso al 0,1% a 22°C, y un caudal de 1 ml/minuto.

30 La HPLC preparativa se realizó en un sistema Waters Prep LC 2767 que utiliza un controlador de HPLC Waters Prep, y un detector de absorbancia de onda dual Waters 2487 en una columna Gem-C-18-10 μm -50x100 mm (caudal de 70 ml/minuto), X-Bridge-C-18-5 μm -30x200 mm (caudal de 42 ml/minuto), Ace-C-18-5 μm -30x250 mm (caudal de 40 ml/minuto), o GemNX-C-18-10 μm -50x250 mm (caudal de 80 ml/minuto), usando un gradiente de acetonitrilo/ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% o un gradiente de acetonitrilo/ácido fórmico acuoso al 0,1% a 22°C.

35 Los espectros de masas se registraron en un módulo de separación Waters 2795 usando modos de ionización ES- o ES^+ .

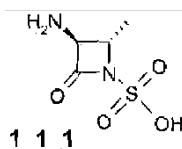
La cromatografía en columna se realizó usando gel de sílice Desican Inc.: grado CC (malla 230 - 400).

40 Los disolventes y reactivos comerciales se usaron generalmente sin purificación adicional. Todos los productos se secaron antes de la caracterización y uso en etapas de síntesis posteriores.

Métodos sintéticos generales

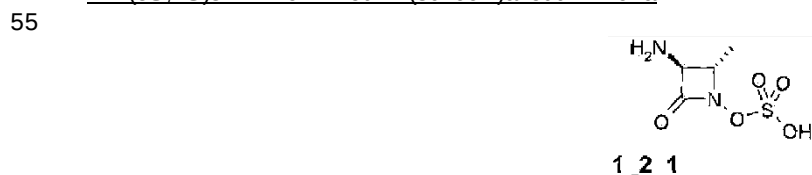
45 1. Síntesis de los bloques de construcción de β -lactama

1.1 Ácido (3S,4S)-3-amino-4-metil-2-oxoazetidin-1-sulfónico



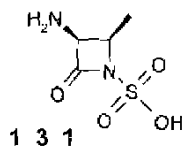
50 El compuesto 1_1_1 se sintetizó según David M. Floyd, Alan W. Fritz, Josip Pluscec, Eugene R. Weaver, Christopher M. Cimarusti J Org. Chem., 1982, 47 (26), 5160-5167.

1.2 (3S,4S)-3-Amino-4-metil-1-(sulfooxi)azetidin-2-ona



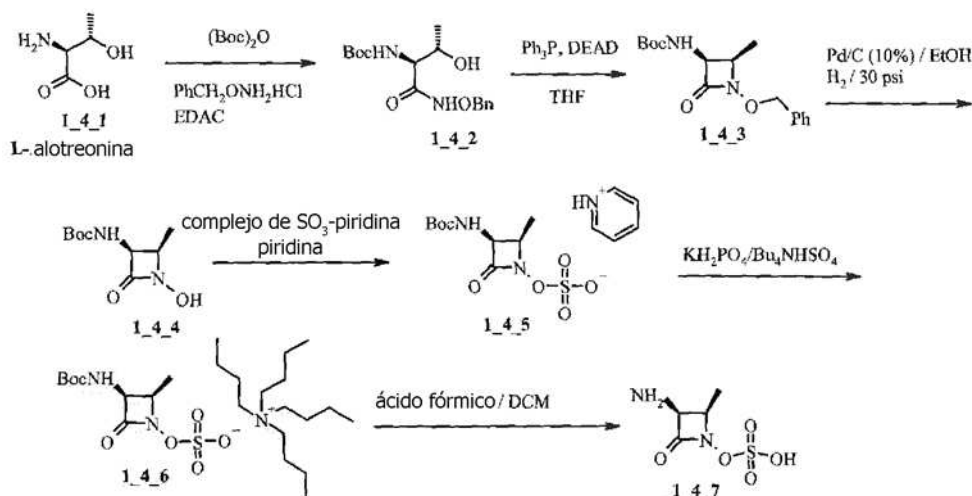
El compuesto 1_2_1 se sintetizó según el documento WO 2007/65288

1.3 Ácido (3*S*,4*R*)-3-amino-4-metil-2-oxoazetidin-1-sulfónico



El compuesto 1_3_1 se sintetizó según David M. Floyd, Alan W. Fritz, Josip Pluscec, Eugene R. Weaver, Christopher M. Cimarusti J. Org. Chem., 1982, 47 (26), 5160-5167.

1.4 (3*S*,4*R*)-3-Amino-4-metil-1-(sulfooxi)azetidin-2-ona



A una disolución de hidróxido de potasio (2,53 g, 45,1 mmoles, en 28 ml de agua) a temperatura ambiente se añadió L-alotreonina (3,0 g, 25,1 mmoles), y la mezcla se enfrió hasta 24°C usando un baño de hielo. Después se añadió en porciones una disolución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (Boc₂O, 6,02 g en 15 ml de *t*-BuOH) durante 20 minutos a la mezcla de reacción incolora, sin enfriamiento, para formar una disolución turbia blanca. La mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 5 h hasta que la TLC (acetonitrilo/acetona/ácido acético, 15:15:1) indicó la ausencia de cualquier material de partida. Después se añadió en porciones hidrocloreto de *O*-benciloxihidroxilamina (6,0 g, 37,6 mmoles) durante 7 min., después se añadió HCl 6,0 *N* (4 ml) en porciones manteniendo pH 4 (humos blancos), después se añadió en porciones hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (4,81 g, 25,1 mmoles) a la mezcla de reacción, mientras se enfriaba. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente toda la noche, se saturó con cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MSO₄, se filtraron, se evaporaron hasta sequedad, y se secaron a vacío para producir 1_4_2 (6,5 g, 79,5%) como un aceite viscoso.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,02 (d, *J* = 5,8 Hz, 3 H), 1,36 (s, 9 H), 3,49-3,83 (m, 1 H), 3,56-3,70 (m, 1 H), 4,70-4,81 (m, 2 H), 4,86 (d, *J* = 4,6 Hz, 1 H), 6,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,29-7,42 (m, 5 H), 11,09 (s, 1 H).

Se añadió azodicarboxilato de dietilo (DEAD, 0,51 ml, 3,08 mmoles) gota a gota a una disolución del compuesto 1_4_2 (1,0 g, 3,08 mmoles) y trifetilfosfina (0,81 g, 3,08 mmoles) en THF (40 ml) a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 6 h y se concentró para dar un aceite viscoso que se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexano (40:60) para dar el compuesto 1_4_3 (0,30 g, 31,7%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,01 (d, *J* = 5,8 Hz, 3 H), 1,38 (s, 9 H), 3,87-4,11 (m, 1 H), 4,62 (dd, *J* = 9,3 y 5,1 Hz, 1 H), 4,78-5,02 (m, 2 H), 7,21-7,51 (m, 5 H), 7,64 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H).

Se añadió Pd/C al 10% (100 mg, húmedo) a una disolución del compuesto 1_4_3 (1,0 g, 3,26 mmoles) en etanol (100 ml), y la mezcla se hidrogenó a 30 psi durante 3 h. La TLC (1:1, acetato de etilo en hexanos) mostró la terminación de la reacción. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de un lecho de celita y se lavó con metanol (2 x 50 ml). El filtrado se concentró a vacío dando como resultado el compuesto 1_4_4 como un sólido (0,7 g, 99%), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,05 (d, *J* = 6,2 Hz, 3 H), 1,37 (s, 9 H), 3,69-4,09 (m, 1 H), 4,60 (dd, *J* = 8,9 y 5,1

Hz, 1 H), 7,62 (d, $J = 9,3$ Hz, 1 H), 9,92-10,40 (m, 1 H).

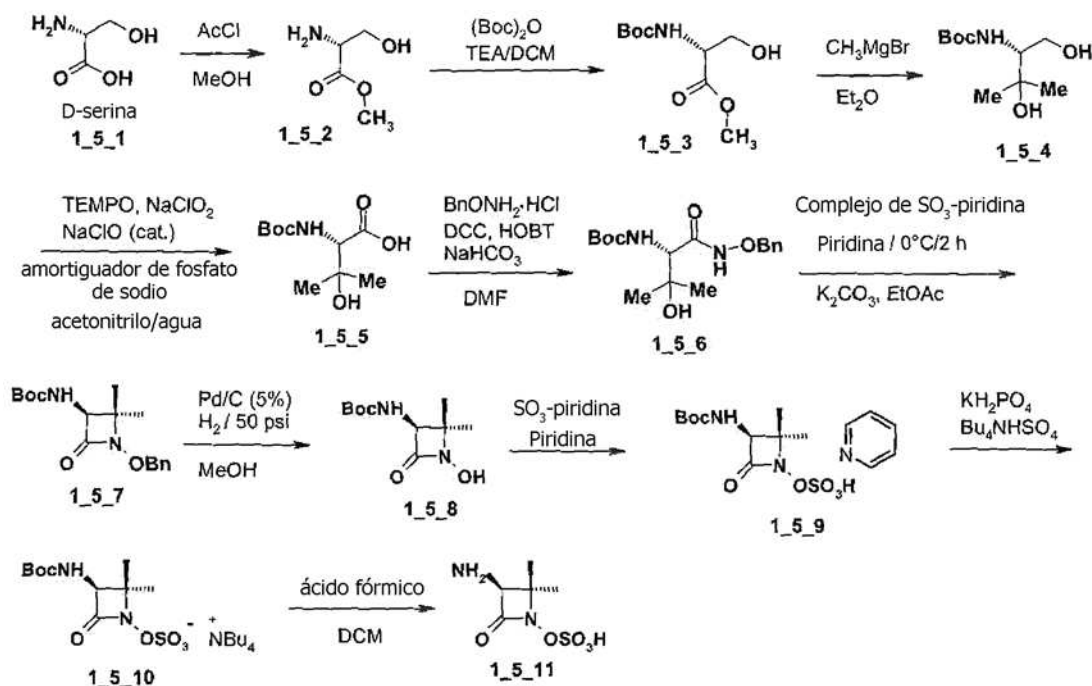
Se añadió complejo de trióxido de azufre-piridina (1,76 g, 11,09 mmoles) a una disolución del compuesto 1_4_4 (2,0 g, 9,24 mmoles) en piridina anhidra (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró a vacío dando como resultado una espuma, que se trituró con diclorometano (10 ml) y con hexano (30 ml) para dar el compuesto 1_4_5 como un sólido blanco (3,46 g) que se usó directamente para la etapa siguiente.

El compuesto 1_4_5 (3,46 g, 9,21 mmoles) se disolvió en una disolución 0,5 M de dihidrogenofosfato de potasio (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), y el extracto de acetato de etilo se desechó. Se añadió sulfato de tetra-*n*-butilamonio (3,13 g, 9,21 mmoles) a la capa acuosa en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío dando como resultado el compuesto 1_4_6 como una espuma (4,0 g) que se usó directamente para la etapa siguiente.

El compuesto 1_4_6 (4,00 g, 7,41 mmoles) se disolvió en ácido fórmico al 98% (16 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Tras unos pocos minutos se empezó a formar un precipitado blanco. Se añadió diclorometano (30 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se enfrió hasta 0-5°C, y se mantuvo toda la noche en el frigorífico. El precipitado blanco formado se aisló mediante filtración y se secó a vacío para dar el compuesto 1_4_7 (1,00 g, 75,8%).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,32$ (d, $J = 6,2$ Hz, 3 H), 4,30-4,42 (m, 1 H), 4,50 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 8,31-9,20 (m, 3 H).

1.5 (3S)-3-Amino-4,4-dimetil-1-(sulfooxi)azetidín-2-ona



Se añadió cloruro de acetilo (AcCl, 96,0 ml, 1,35 moles) gota a gota durante 15 min. a metanol enfriado previamente (650 ml) a 0°C. La disolución se agitó durante otros 5 min., y después se añadió en porciones D-serina sólida (51,0 g, 0,49 moles). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido obtenido se trituró con hexano/éter 3:1 (300 ml) para dar el compuesto 1_5_2 como un sólido blancuzco, que se secó a conciencia toda la noche en un horno a vacío para dar el compuesto 1_5_2 (87,0 g, 99%) como un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4): $\delta = 3,72$ (s, 3H), 3,81 (br. s, 2H), 4,07 (s, 1H), 5,6 (br. s, 1H), 8,78 (br. s, 2H).

Se añadió gota a gota trietilamina (TEA, 183 ml, 1,3 moles) a una disolución del compuesto 1_5_2 (94,0 g, 0,605 moles) en THF (3 l) a 0°C. A la suspensión blanca espesa resultante se añadió gota a gota, durante un período de 1,5 h, a la misma temperatura, una disolución de dicarbonato de *di-terc*-butilo (135,0 g, 0,65 moles) en THF (500 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se repartió entre éter dietílico (3 l) y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 l). La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 2 l), los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre sulfato de

sodio, se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto 1_5_3 (134,0 g, 75%) como un aceite viscoso.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,42 (s, 9H), 3,80 (s, 3H), 3,90 (m, 2H), 4,38 (br. s, 1H), 5,44 (br. s, 1H).

Una disolución 3,0 M de MeMgBr en éter dietílico (450 ml, 1,35 moles) se añadió gota a gota a una disolución enfriada de compuesto 1_5_3 (50,0 g, 0,23 moles) en éter dietílico (2 l) a -78°C. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente, se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y después se vertió en una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (2,5 l). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 2 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico/hexano (1:2, 500 ml) y se enfrió en un baño de hielo. El sólido precipitado se aisló mediante filtración para dar el compuesto 1_5_4 (33,0 g, 66%) como un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,25 (s, 3 H), 1,35 (s, 3 H), 1,43-1,48 (m, 9 H), 2,49 (br. s, 1 H), 2,62 (br. s, 1 H), 3,47 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 3,76-3,86 (m, 1 H), 3,98-4,09 (m, 1 H), 5,37 (br. s, 1 H).

Se añadió 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (TEMPO, 2,3 g, 15 mmoles) a una mezcla de compuesto 1_5_4 (33,0 g, 150 mmoles) en acetonitrilo (750 ml) y amortiguador de fosfato de sodio (600 ml, disolución 0,7 M, pH 6-7), y la mezcla resultante se calentó hasta 35°C. La mezcla se trató entonces mediante adición simultánea de una disolución de clorito de sodio (34,2 g en 150 ml de agua) y 60 gotas de una disolución de hipoclorito de sodio muy diluida (3 ml de una disolución comercial en 100 ml de agua). La mezcla se agitó a 35°C toda la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se trató con ácido cítrico (~15 g, pH 3), se saturó con cloruro de sodio, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 2 l). Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en 1,5 l de una disolución 2 M de carbonato de sodio y se lavó con acetato de etilo (2 x 2 l). La capa acuosa se enfrió hasta 0°C, el pH se ajustó hasta 3,0 usando una disolución 2 M de H₃PO₄, y la disolución se saturó con cloruro de sodio. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 2 l), las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto 1_5_5 (28,4 g, 81%) como un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,15 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 1,39 (s, 9 H), 3,86 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) 6,52 (d, J = 8,9 Hz, 1 H).

Se añadió dicitclohexilcarbodiimida (DCC, 19,5 g, 94,3 mmoles) a una disolución del compuesto 1_5_5 (20,0 g, 85,7 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida a temperatura ambiente, seguido de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT, 12,7 g, 94,3 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min., y se añadió hidrocloreuro de *O*-bencilhidroxilamina (15,1 g, 94,3 mmoles) seguido de bicarbonato de sodio (18,0 g, 214,3 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y se filtró a través de un lecho de celita, se lavó con acetato de etilo (2 x 50 ml), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con 30-40% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto 1_5_6 (24,5 g, 84,5%) como un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,05 (s, 3 H), 1,08 (s, 3 H), 1,26 (s, 9 H), 3,74 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 4,62 (br. s, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 6,42 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,26-7,47 (m, 5 H), 11,03 (br. s, 1 H).

Se añadió en porciones complejo de trióxido de azufre-piridina (58,7 g, 0,368 moles) a una disolución del compuesto 1_5_6 (96,0 g, 0,283 moles) en piridina (1 l) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 2 h. La piridina se eliminó a vacío, y el residuo se trituró con éter dietílico/hexanos (1:10, 1 l) para eliminar la porción principal de la piridina. Se añadieron al intermedio sólido una disolución de carbonato de potasio (240 g en 1,2 l de agua) y 500 ml de acetato de etilo. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y la capa de acetato de etilo se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml), y las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con 30-40% de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron. El residuo se trituró con éter al 10% en hexano (~400 ml) para dar el compuesto 1_5_7 (58,1 g, 64%) como un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,08 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 4,30 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 7,40 (m, 5H).

Se añadió Pd/C al 5% (6,0 g, húmedo, ~50% de agua) a una disolución del compuesto 1_5_7 (30,0 g, 93,6 mmoles) en metanol (600 ml), y la mezcla se hidrogenó a 50 psi durante 1 h. La TLC (1:1, acetato de etilo en hexanos) mostró la terminación de la reacción. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de un lecho de celita y se lavó con metanol (2 x 100 ml). El filtrado se concentró a vacío, y el sólido resultante se trituró con éter al 10% en hexanos (100 ml), se filtró y se secó a vacío para dar el compuesto 1_5_8 (21,9 g, cuant.) como un sólido incoloro.

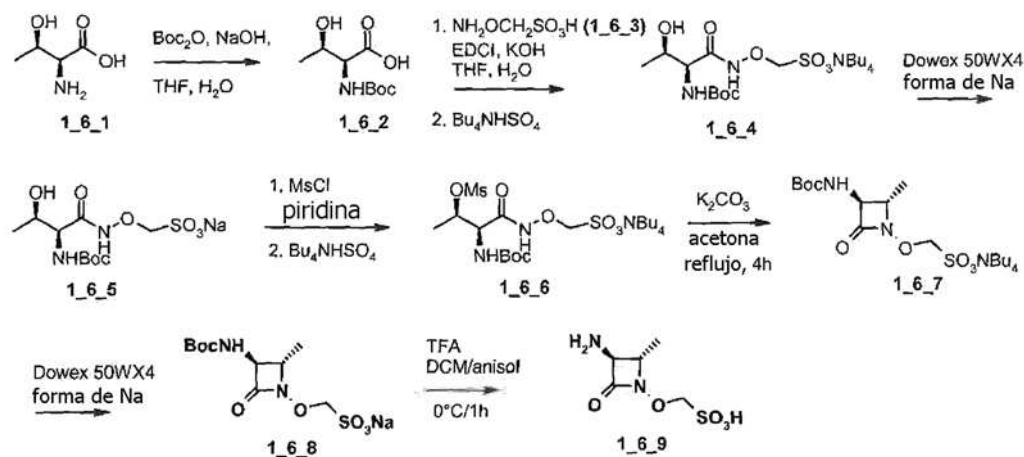
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,17 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 4,21 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 6,8

Hz, 1H), 10,01 (br. s, 1H).

Se añadió complejo de trióxido de azufre-piridina (39,7 g, 0,249 moles) a una disolución del compuesto 1_5_8 (50,0 g, 0,217 moles) en piridina (500 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y se concentró a vacío para dar el compuesto 1_5_9 (106,0 g) como una espuma, que se disolvió en 4 l de una disolución 0,5 M de KH_2PO_4 y se extrajo con diclorometano (2 x 400 ml). La capa acuosa se enfrió hasta 0°C, y se añadió sulfato de tetra-n-butilamonio (84,8 g, 0,249 moles). La mezcla resultante se agitó a 0-5°C durante 1 h y se extrajo con diclorometano (5 x 500 ml). Las capas diclorometánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el intermedio 1_5_10 (115,0 g) como una espuma que se disolvió en ácido fórmico al 96% (500 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras unos pocos minutos, se empezó a formar un precipitado blanco. Se añadió diclorometano (500 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se enfrió hasta 0-5°C, y se mantuvo en el frigorífico durante el fin de semana. El precipitado blanco se aisló mediante filtración y se secó a vacío para producir el compuesto 1_5_11 (24,5 g, 53% durante 3 etapas) como un sólido incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,42 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 4,15 (s, 1H), 8,80 (br. s, 2H).

1.6 Ácido $\{[(3S,4S)\text{-}3\text{-amino-4-metil-2-oxoazetidin-1-il}]\text{oxi}\}$ metanosulfónico



Se añadió gota a gota dicarbonato de di-terc-butilo (56,7 g, 59,7 ml, 0,23 moles, Aldrich) a una disolución de L-treonina 1_6_1 (23,8 g, 0,2 moles) en THF (200 ml) y una disolución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (120 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C hasta la temperatura ambiente toda la noche, y se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se saturó con cloruro de amonio sólido, se enfrió hasta 0°C, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N hasta pH 3, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml) y con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se trató con hexano (300 ml) y se filtró para dar 1_6_2 (39,7 g, 91%) como un sólido incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,06 (d, J = 6,2 Hz, 3 H), 1,37 (s, 9 H), 3,86 (dd, J = 9,1 y 3,3 Hz, 1 H), 3,98-4,08 (m, 1 H), 6,29 (d, J = 9,3 Hz, 1 H).

Se añadió ácido (aminooxi)metanosulfónico, compuesto 1_6_3 (5,9 g, 46,4 mmoles), a una disolución del compuesto 1_6_2 (9,4 g, 42,9 mmoles) en THF (50 ml) y agua (100 ml) a 0°C, el pH de la mezcla se ajustó a 4,5 usando una disolución acuosa 1N de hidróxido de potasio, y se añadió lentamente durante 20 min. una disolución de hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (EDCI, 9,3 g, 47,1 mmoles) en agua (30 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h mientras se ajustaba hasta pH 4,0-4,5 con ácido sulfúrico 1N. Se añadió hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (14,5 g, 42,9 mmoles, Aldrich), el pH se ajustó a 3 usando ácido sulfúrico 1N, y la mezcla se extrajo con cloroformo (5 x 100 ml). Las capas de cloroformo combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto 1_6_4 bruto (17,5 g), que se disolvió en agua (20 ml) y se purificó en una columna de resina de intercambio iónico en forma de Na Dowex 50WX4 (200 ml), eluyendo con agua. Los primeros 400 ml de las fracciones acuosas se recogieron y se liofilizaron para dar 1_6_5 (6,93 g, 46%) como un sólido amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,01 (d, J = 6,2 Hz, 3 H), 1,38 (s, 9 H), 3,72-3,91 (m, 2 H), 4,24 (s, 2 H), 4,85 (br. s, 1 H), 6,37 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 11,25 (br. s, 1 H).

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (MsCl, 0,72 g, 6,3 mmoles) gota a gota, vía una jeringa, a una disolución de 1_6_5 (2,0 g, 5,71 mmoles) en piridina (60 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la

noche y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 ml), se añadió hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (1,87 g, 5,5 mmoles), el pH se ajustó a 3 con ácido sulfúrico 1*N*, y la mezcla se extrajo con cloroformo (5 x 30 ml). Las capas de cloroformo combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar un sólido marrón claro. La MS indicó que el producto obtenido era una mezcla de compuesto 1_6_6, una sal de *N,N,N*-tributilbutan-1-amonio del compuesto 1_6_5 y un subproducto de di-Ms. La mezcla se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

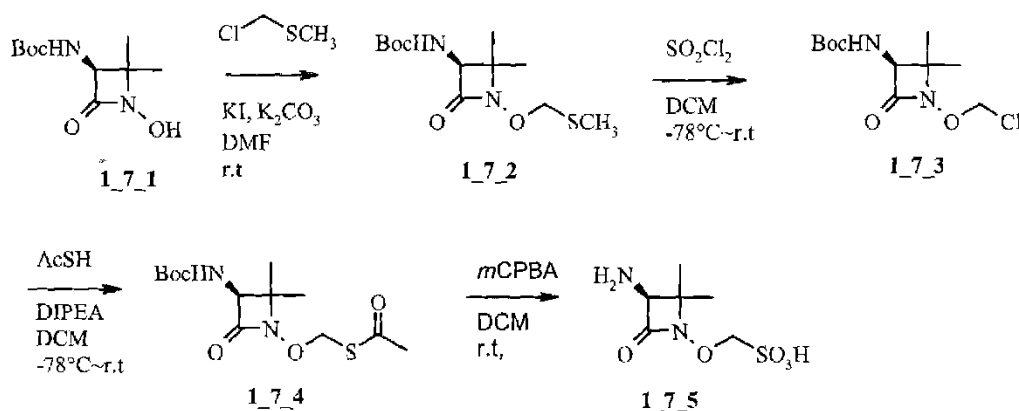
Una disolución de 1_6_6 (3,1 g, 4,8 mmoles) en acetona (10 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de carbonato de potasio (3,0 g, 21,7 mmoles) en acetona (90 ml) a reflujo. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 4 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el intermedio 1_6_7 bruto, que se disolvió en una disolución acuosa 0,5 M de KH_2PO_4 (15 ml), el pH se ajustó a 3 usando ácido sulfúrico 1*N*, y la mezcla se extrajo con diclorometano (6 x 50 ml). Las capas diclorometánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 ml) y se purificó en una columna de resina de intercambio iónico en forma de Na Dowex 50WX4 (200 ml), eluyendo con agua. Los primeros 500 ml de las fracciones acuosas se recogieron y se liofilizaron para dar 1,3 g de producto bruto como un sólido amarillo. La MS indicó que el producto obtenido era una mezcla de compuesto 1_6_8 y compuesto 1_6_5. Esta mezcla se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Se añadió ácido trifluoroacético (TFA, 10 ml) a una suspensión del compuesto 1_6_8 procedente de la etapa anterior como una mezcla (1,2 g, 3,6 mmoles) en diclorometano (5 ml) y anisol (5 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se agitó con benceno (10 ml) y se evaporó dos veces, se lavó con diclorometano, y se secó a vacío para dar el compuesto 1_6_9 bruto (1,6 g, cuant., con una pequeña cantidad de ácido trifluoroacético residual). Este material se usó como 47% puro en la etapa siguiente sin purificación adicional.

La RMN ^1H fue compleja ya que el producto obtenido fue una mezcla de compuesto 1_6_9 y compuesto 1_6_5.

MS (ES⁺) *m/z*: [M-Na]⁺ calc. para $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: 209,02. Encontrado: 209,11.

1.7 Ácido {(3*S*)-3-amino-4,4-dimetil-2-oxoazetidin-1-il}oxi}metanosulfónico



Se añadió sulfuro de clorometilo y metilo (1,15 ml, 13,8 mmoles) gota a gota a una disolución de yoduro de potasio (2,29 g, 13,8 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (40 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, y se añadió {(3*S*)-4,4-dimetil-1-hidroxi-2-oxoazetidin-3-il}carbamato de *tert*-butilo 1_7_1 (1,60 g, 6,94 mmoles) seguido de carbonato de potasio (1,90 g, 13,8 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se vertió en agua con hielo (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con hexano-acetato de etilo 6:1~3:1, para dar el compuesto 1_7_2 (1,73 g, 86%) como un aceite amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,33 (s, 3 H), 1,45 (s, 9 H), 1,54 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 4,39 (d, J = 6,6 Hz, 1 H, 4,96 (s, 2 H), 5,10 (d, J = 6,6 Hz, 1H).

Se añadió dicloruro de sulfurilo (0,71 ml, 8,78 mmoles) gota a gota a una disolución del compuesto 1_7_2 (1,70 g, 5,85 mmoles) en diclorometano (50 ml) a -78°C. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 15 min. y después a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta -78°C, y se añadió *N*-etil-diisopropilamina (DIPEA, 10,1 ml, 58,5 mmoles) gota a gota seguido de ácido tioacético (AcSH, 2,1 ml, 29,3 mmoles). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 15 min. y después a -78°C a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml) y se

extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas diclorometánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con hexano-acetato de etilo 6:1-3:1, para dar el compuesto 1_7_4 (1,25 g, 67%) como un sólido amarillo.

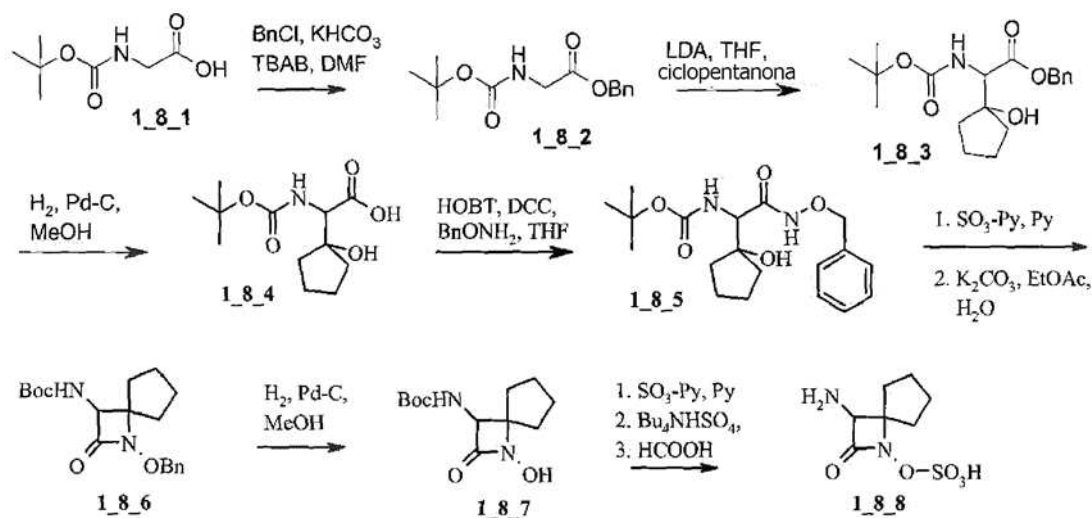
- 5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,32 (s, 3 H), 1,45 (s, 9 H), 1,52 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 4,36 (d, J = 6,6 Hz, 2 H), 5,03 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 5,36 (s, 2H).

El compuesto 1_7_4 (1,10g, 3,45 mmoles) se añadió a una disolución de ácido 3-cloroperoxibenzoico (mCPBA, 4,0 g, 13,8 mmoles) en diclorometano (50 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con ácido fórmico (96%, 20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El sólido se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se trató con diclorometano (50 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto 1_7_5 bruto (0,9 g, 100%, 0,77 g esperados) como un sólido amarillo pálido que se usó como tal en la etapa siguiente.

- 15 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1,46 (s, 3 H), 1,48 (s, 3 H), 4,14 (s, 1 H), 4,42 (AB, J = 8,0 y 32,0 Hz, 2 H), 8,72 (br s, 1 H).

1.8 3-Amino-1-(sulfooxi)-1-azaespiro[3.4]octan-2-ona

20



Una mezcla de *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)glicina 1_8_1 (10 g, 57,14 mmoles), cloruro de bencilo (BnCl, 7,30 ml, 62,85 mmoles), bromuro de *tetra-n*-butilamonio (TBAB, 0,19 g, 0,57 mmoles) y bicarbonato de potasio (6,87 g, 68,57 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se trató con agua, y el sólido se recogió y se secó para dar el compuesto 1_8_2 (10 g, 67%).

- 30 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1,40 (s, 9H), 3,75 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,20 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,33 (m, 5H).

Se añadió *n*-butil-litio (35,85 ml, 1,6 M en hexano) a una disolución enfriada (-40°C) de *di*-isopropilamina (7,23 ml, 51,23 mmoles) en THF (40 ml). La mezcla se agitó a -40°C durante 30 min. para formar diisopropilamido de litio (LDA). Se añadió una disolución del compuesto 1_8_2 (5,43 g, 20,49 mmoles) en THF (20 ml) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 min., y se añadió ciclopentanona (secada sobre tamices moleculares, 2,07 ml, 24,59 mmoles). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 20 min., se calentó gradualmente hasta -20°C durante 30 min. y después hasta 0°C durante 20 min., se paralizó con una disolución de ácido acético (2,70 ml, 47,13 mmoles) en THF (10 ml), se vertió en agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (200 ml), se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto 1_8_3 (5,65 g, 79%).

- 40 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1,40 (s, 9H), 1,50-1,90 (m, 8H), 2,20 (s, 1H), 4,25 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,20 (m, 2H), 5,50 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,40 (m, 5H).

Se añadió Pd/C al 10% (0,52 g) a una disolución desgasificada de compuesto 1_8_3 (5,65 g, 16,19 mmoles) en metanol (100 ml). La mezcla se agitó en un balón de hidrógeno durante 3 h y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se concentró para dar el compuesto 1_8_4 (4,1 g), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,40 (s, 9H), 1,50-2,00 (m, 8H), 4,20 (br. s, 1H), 5,95 (br. s, 1H).

Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (HOBT, 2,19 g, 16,19 mmoles) y diciclohexilcarbodiimida (DCC, 3,34 g, 16,19 mmoles) a una disolución enfriada (0°C) de compuesto 1_8_4 (4,1 g) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. Se añadió una disolución de *O*-bencilhidroxilamina (obtenida a partir de 7,76 g de su sal de cloruro de hidrógeno correspondiente y de una disolución acuosa de hidróxido de sodio, 47,89 mmoles) en THF (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto 1_8_5 (4,7 g, 80%)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,40 (s, 9H), 1,50-2,00 (m, 8H), 3,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 5,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40 (m, 5H), 9,02 (s, 1H).

Una mezcla de compuesto 1_8_5 (4,66 g, 12,80 mmoles) y complejo de trióxido de azufre-piridina (3,71 g, 23,25 mmoles) en piridina (50 ml) se calentó a 50-55°C durante 2 h y se concentró. El residuo se diluyó con acetonitrilo (20 ml), y se concentró. El residuo se secó a alto vacío durante 2 h, se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se trató con una disolución de carbonato de potasio (19,67 g, 143 mmoles) en agua (54 ml). La mezcla resultante se puso a reflujo durante 2 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa de hidrogenosulfato de sodio al 5% (20 ml), se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto 1_8_6 (2,5 g, 56%) como un sólido incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,42 (s, 9H), 1,43-2,00 (m, 8H), 4,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,90-5,00 (m, 3H), 7,40 (m, 5H).

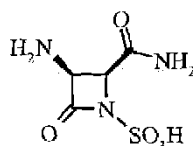
Se añadió Pd-C al 10% (100 mg) a una disolución desgasificada de compuesto 1_8_6 (1,0 g, 2,89 mmoles) en metanol (20 ml). La mezcla se agitó en un balón de hidrógeno durante 1 h y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se concentró para dar el compuesto 1_8_7 (0,70 g, 100%), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,39 (s, 9H), 1,50-2,00 (m, 8H), 4,28 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,9 Hz, 1H).

Una mezcla de compuesto 1_8_7 (0,74 g, 2,89 mmoles) y complejo de trióxido de azufre-piridina (1,43 g, 8,96 mmoles) en piridina (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se concentró. El residuo se trató con una disolución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio al 10% (10 ml), y la mezcla se agitó con hidrogenosulfato de tetra-*n*-butilamonio (1,08 g, 3,18 mmoles) a 0°C durante 30 min. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), y las fases orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se disolvió en ácido fórmico al 98% (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se diluyó con diclorometano (30 ml) y se dejó en el frigorífico durante 16 h. El sólido se recogió y se secó para dar el compuesto 1_8_8 (380 mg, 56%).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,40-2,00 (m, 6H), 2,20 (m, 2H), 4,37 (s, 1H).

1.9 Ácido (3S,4S)-3-amino-4-(aminocarbonil)-2-oxo-1-azetidinsulfónico

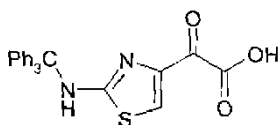


1_9_1

El compuesto 1_9_1 se sintetizó según M. Sendai, S. Hashiguchi, M. Tomimoto, S. Kishimoto, T. Matsuo, M. Ochiai; Chemical & Pharmaceutical Bulletin 1985, 33 (9), 3798-3810 y el documento EP 73061.

2. Síntesis de bloques de construcción de amino-tiazol y amino-tiadiazol

2.1 Ácido oxo[2-(tritolamino)-1,3-tiazol-4-il]acético

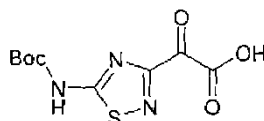


2_1_1

El compuesto 2_1_1 se sintetizó según Sakagami, Kenji; Iwamatsu, Katsuyoshi; Atsumi, Kunio; Hatanaka, Minoru;

Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1990, 38(12), 3476-3479.

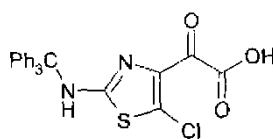
2.2 Ácido {5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1,2,4-tiadiazol-3-il}(oxo)acético



2_2_1

El compuesto 2_2_1 se sintetizó según Yamawaki, Kenji; Nomura, Takashi; Yasukata, Tatsuro; Uotani, Koichi; Miwa, Hideaki; Takeda, Kei; Nishitani, Yasuhiro; Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2007, 38 (21), 6716-6732.

2.3 Ácido [5-cloro-2-(tritolamino)-1,3-tiazol-4-il](oxo)acético



2_3_1

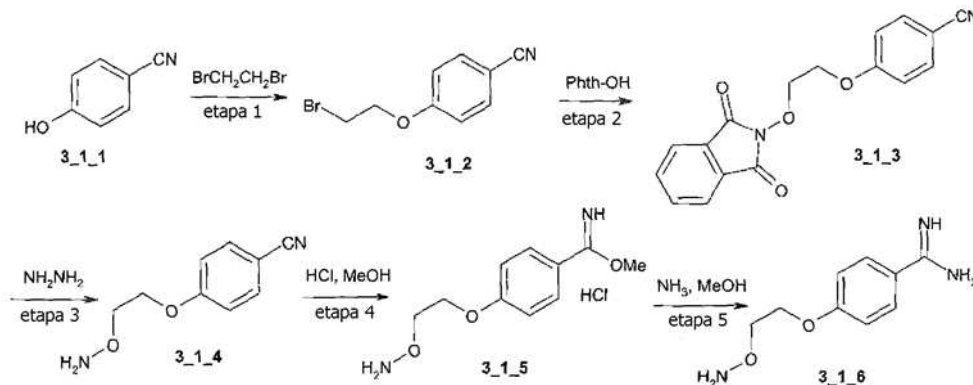
El compuesto 2_3_1 se sintetizó según:

a) Sakagami, Kenji; Iwamatsu, Katsuyoshi; Atsumi, Kunio; Hatanaka, Minoru; Chemical Pharmaceutical Bulletin, 1990, 38(12), 3476-3479.

b) Yamawaki, Kenji; Nomura, Takashi; Yasukata, Tatsuro; Uotani, Koichi; Miwa, Hideaki; Takeda, Kei; Nishitani, Yasuhiro; Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2007, 38(21), 6716-6732.

3. Síntesis de cadenas laterales de aril y heteroaril amidina

3.1 4-[2-(Aminooxi)etoxi]bencenocarboximidamida



Etapa 1: 4-(2-Bromoetoxi)benzonitrilo (3_1_2)

Se añadieron 1,2-dibromoetano (471 g, 2,52 moles) y carbonato de potasio (232 g, 1,68 moles) a una disolución de 4-hidroxibenzonitrilo 3_1_1 (100 g, 0,84 moles) en acetonitrilo (4 l). La mezcla se puso a reflujo durante 18 horas, el sólido se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía (hexanos/acetato de etilo 3:1) para dar el compuesto 3_1_2 (74,4 g, 40% de rendimiento) como un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,66 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,34 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,9 Hz, 2H).

Etapa 2: 4-{2-[(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)oxi]etoxi}benzonitrilo (3_1_3)

Se añadió lentamente durante 20 minutos 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (49,4 ml, 0,33 mmoles) a una disolución del compuesto 3_1_2 (74,3 g, 0,33 moles) y N-hidroxiftalimida (Phth-OH, 53,6 g, 0,33 moles) en N,N-

dimetilformamida (470 ml), y la mezcla se calentó a 46°C durante 6 horas. Tras eliminar el disolvente, el residuo se trató con HCl 1N (1 l), que dio como resultado un precipitado. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto 3_1_3 (98,0 g, 96% de rendimiento) como un sólido blanco.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 4,31-4,43 (m, 2H), 4,51-4,63 (m, 2H), 6,91 (m, J = 8,5 Hz, 2H), 7,57 (m, J = 8,5 Hz, 2H), 7,75-7,87 (m, 4H).

Etapas 3: 4-[2-(Aminooxi)etoxi]benzonitrilo (3_1_4)

- 10 Se añadió hidrato de hidrazina (11,5 ml, 0,236 moles) a una suspensión del compuesto 3_1_3 (72,7 g, 0,236 moles) en etanol (800 ml), y la mezcla se agitó a 45°C durante 14 horas. El sólido se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo (300 ml), el sólido se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró para dar el compuesto 3_1_4 (40,0 g, 96% de rendimiento) como un sólido blanco.

- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 4,03 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,21 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 5,58 (s, 2H), 6,98 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

Etapas 4: 4-[2-(Aminooxi)etoxi]bencenocarboximidoato de metilo (3_1_5)

- 20 Se burbujeó cloruro de hidrógeno gaseoso a través de una disolución del compuesto 3_1_4 (15,0 g, 84,7 mmoles) en metanol seco (330 ml) a 0°C durante 1 hora, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas (la RMN mostró una conversión de 50%). Se burbujeó cloruro de hidrógeno gaseoso a través de la disolución durante otros 40 minutos a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas para dar una suspensión. El compuesto 3_1_5 (23,0 g, 96% de rendimiento, sal de hidrocloreuro) se recogió mediante filtración como un sólido blanco.

- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,95-4,08 (m, 2H), 4,13-4,25 (m, 2H), 5,55 (br s, 2H), 6,99 (m, J = 8,5 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,59 (m, J = 8,5 Hz, 2H).

Etapas 5: 4-[2-(Aminooxi)etoxi]bencenocarboximidamida (3_1_6)

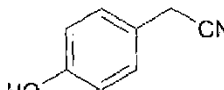
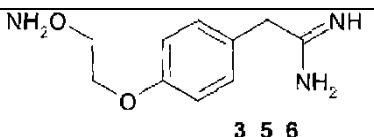
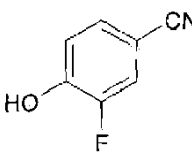
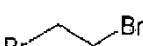
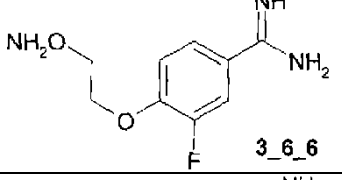
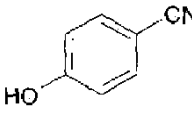
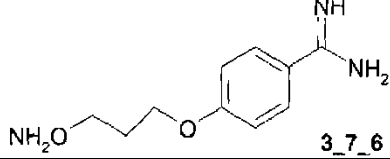
- 30 Se añadió amoníaco (7 N en metanol, 53,3 ml) a una disolución del compuesto 3_1_5 (11,5 g, 37,3 mmoles) en metanol seco (150 ml). La mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 14 horas. Tras eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía para dar el compuesto 3_1_6 (6,2 g, 85% de rendimiento) como un sólido.

- 35 RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ = 3,97-4,05 (m, 2H), 4,24-4,37 (m, 2H), 7,16 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,9 Hz, 2H).

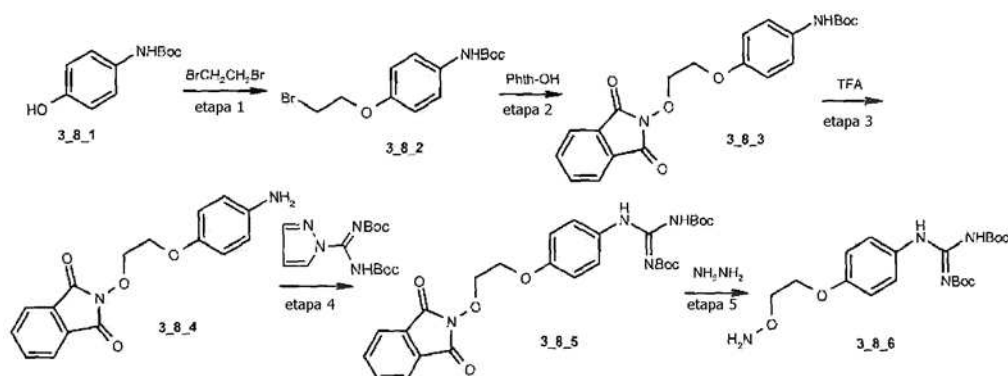
Las siguientes cadenas laterales de amidina se prepararon usando las condiciones descritas anteriormente en 3.1:

40

	material de partida	agente alquilante	producto
3.2			
3.3			
3.4			

3.5			
3.6			
3.7			

3.8 {(4-[2-(Aminooxi)etoxi]fenil)amino}[(terc-butoxicarbonil)-amino]metiliden}carbamato de terc-butilo



5

Etapas 1: [4-(2-Bromoetoxi)fenil]carbamato de terc-butilo (3_8_2)

10

Una mezcla de (4-hidroxifenil)carbamato de terc-butilo 3_8_1 (25 g, 119,6 mmoles), 1,2-dibromoetano (41 ml, 478,5 mmoles) y carbonato de potasio (33 g, 239,2 mmoles) en acetonitrilo (500 ml) se puso a reflujo durante 24 horas (la TLC mostró una conversión de 50%). Se añadieron más 1,2-dibromoetano (20 ml, 239 mmoles) y carbonato de potasio (16 g, 120 mmoles), y la mezcla se puso a reflujo durante otras 23 horas. Se añadió más carbonato de potasio (16 g, 120 mmoles), y la mezcla se puso a reflujo durante otras 5 horas. El sólido se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía para dar el compuesto 3_8_2 (15,6 g, 41% de rendimiento) como un sólido.

15

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,51 (s, 9H), 3,61 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,26 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,26 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 6,34 (s, 1H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

20

Etapas 2: (4-[2-[(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)oxi]etoxi]fenil)-carbamato de terc-butilo (3_8_3)

25

Se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (9 ml, 59,3 mmoles) a una disolución del compuesto 3_8_2 (15,6 g, 49,4 mmoles) y N-hidroxifitalimida (Phth-OH, 12,1 g, 74 mmoles) en N,N-dimetilformamida (80 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 45°C durante 15 horas, se concentró, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, con ácido clorhídrico 1N y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El residuo se trituro con hexanos, y el sólido se recogió para dar el compuesto 3_8_3 (17,1 g, 86% de rendimiento) como un sólido blanco.

30

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,50 (s, 9H), 4,32 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,56 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,83 (m, 2H), 7,52 (m, 2H).

35

Etapas 3: 2-[2-(4-Aminofenoxi)etoxi]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (3_8_4)

Se añadió ácido trifluoroacético (TFA, 14,3 ml) a una disolución del compuesto 3_8_3 (7,4 g, 18,6 mmoles) en diclorometano (150 ml). La mezcla se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se trituro entonces con éter dietílico, y el sólido se recogió para dar el compuesto 3_8_4 deseado (7,5 g, 97% de

rendimiento, sal del ácido trifluoroacético) como un sólido rosa.

RMN ^1H (MeOH- d_4): δ = 4,36 (m, 2H), 4,55 (m, 2H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,83 (s, 4H).

5 Etapla 4: {(E)-[(terc-butoxicarbonil)amino][(4-{2-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)oxi]etoxi}fenil)amino]metiliden}-carbamato de terc-butilo (3_8_5)}

10 Se añadió ácido trifluoroacético (6 ml, 43,2 mmoles) a una suspensión del compuesto 3_8_4 (7,4 g, 14,1 mmoles) en acetonitrilo (200 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió [(Z)-1H-pirazol-1-ilmetiliden]biscarbamato de di-terc-butilo (3,2 g, 10,8 mmoles), y la mezcla se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente, se concentró, y el residuo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía para dar el compuesto 3_8_5 (3,82 g, 50% de rendimiento) como un sólido.

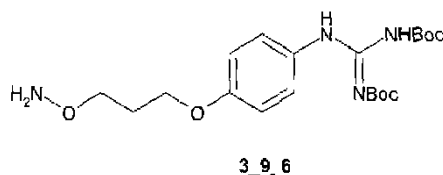
15 RMN ^1H (CDCl $_3$): δ = 1,49 (s, 9H), 1,53 (s, 9H), 4,32 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,57 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,84 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 10,18 (s, 1H), 11,63 (s, 1H).

Etapla 5: {[(4-{2-(Aminooxi)etoxi}fenil)amino][(terc-butoxicarbonil)amino]metiliden}carbamato de terc-butilo (3_8_6)}

20 Se añadió hidrato de hidrazina (0,35 ml, 7,1 mmoles) a una suspensión del compuesto 3_8_5 (3,82 g, 7,1 mmoles) en etanol (200 ml), y la mezcla se agitó a 35°C durante 18 horas. El sólido se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo/hexanos 1:1) para dar un producto bruto (3,1 g), que se lavó con diclorometano y se filtró. El filtrado se concentró para dar producto el 3_8_6 puro (2,7 g, 97% de rendimiento) como un sólido blanco.

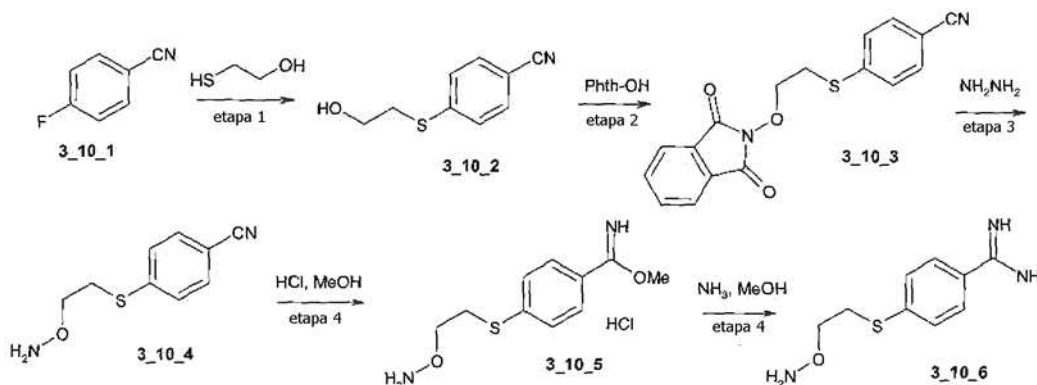
25 RMN ^1H (CDCl $_3$): δ = 1,49 (s, 9H), 1,53 (s, 9H), 4,01 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 5,54 (s, 2H), 6,89 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 10,19 (s, 1H), 11,64 (s, 1H).

30 3.9 {(4-{2-(Aminooxi)propoxi}fenil)amino][(terc-butoxicarbonil)amino]metiliden}carbamato de terc-butilo



El compuesto 3_9_6 se preparó usando el procedimiento descrito anteriormente para el compuesto 3_8_6 usando 1,3-dibromopropano en vez de 1,2-dibromoetano en la etapa 1.

35 3.10 4-{[2-(Aminooxi)etil]sulfanil}bencenocarboximidamida



40 Etapla 1: 4-{[2-(Hidroxietil)sulfanil]benzonitrilo (3_10_2)}

45 Se añadieron 2-mercaptoetanol (4,10 g, 0,0525 mmoles) y carbonato de potasio (7,25 g, 0,0525 moles) a una disolución de 4-fluorobenzonitrilo 3_10_1 (4,22 g, 0,035 moles) en acetonitrilo (50 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto 3_10_2 (4,0 g, 64% de rendimiento) como un aceite.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,92 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,22 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,86 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 7,38 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 7,55 (m, J = 8,2 Hz, 2H).

Etapas 2: 4-[[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]sulfanil]benzonitrilo (3_10_3)

Se añadió trifenilfosfina (5,85 g, 0,0223 moles) a una disolución del compuesto 3_10_2 (4,00 g, 0,0223 moles) y N-hidroxifthalimida (Phth.OH, 3,64 g, 0,223 moles) en tetrahidrofurano (100 ml), seguido de azodicarboxilato de dietilo (3,66 ml, 0,0223 moles) lentamente durante 20 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, después se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para producir el compuesto 3_10_3 (4,6 g, 62% de rendimiento).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,42 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 7,41 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 7,56 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 3,1 Hz, 2H), 7,85 (br s, 2H).

Etapas 3: 4-[[2-(Aminooxi)etil]sulfanil]benzonitrilo (3_10_4)

Se añadió hidrazina (0,804 ml, 0,0256 moles) a una suspensión del compuesto 3_10_3 (4,6 g, 0,0256 moles) en etanol (100 ml), y la mezcla se agitó a 45°C durante 14 horas. El sólido se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con diclorometano (20 ml), y el sólido se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró para dar el compuesto 3_10_4 (3,5 g, 70% de rendimiento) como un aceite.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,25 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 5,49 (br s., 2H), 7,37 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 7,54 (m, J = 8,6 Hz, 2H).

Etapas 4: 4-[[2-(Aminooxi)etil]sulfanil]bencenocarboximidoato (3_10_5)

Se burbujeó cloruro de hidrógeno gaseoso a través de una disolución del compuesto 3_10_4 (3,5 g, 0,0180 moles) en metanol seco (100 ml) a 0°C durante 10 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas para dar una suspensión. El sólido blanco (3,0 g, 74% de rendimiento, sal de hidrocloreto) se recogió mediante filtración.

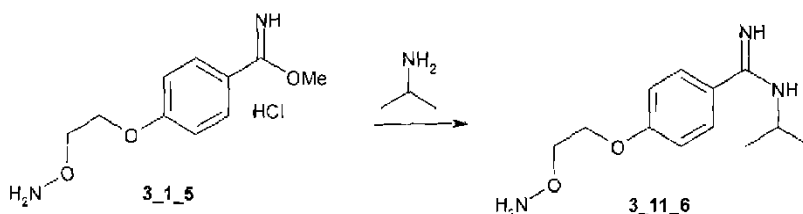
RMN ^1H (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$): δ = 3,47 (s, 2H), 4,27-4,40 (m, 5H), 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 8,6 Hz, 2H).

Etapas 5: 4-[[2-(Aminooxi)etil]sulfanil]bencenocarboximidamida (3_10_6)

Se añadió amoníaco (7N en metanol, 10 ml) a una disolución del compuesto 3_10_5 (3,0 g, 73,7 moles) en metanol seco (20 ml), y la mezcla se calentó a 50°C durante 2 horas. Tras eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía para dar el compuesto 3_1_6 (1,5 g, 54% de rendimiento) como un sólido.

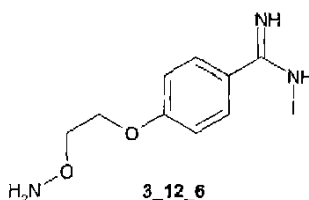
RMN ^1H (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$): δ = 3,32 (br s, 2H), 3,86 (s, 2H), 7,53 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 7,71 (m, J = 8,60 Hz, 2H).

3.11 4-[2-(Aminooxi)etoxi]-N-(propan-2-il)bencenocarboximidamida



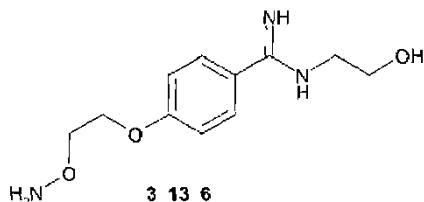
Se añadió isopropilamina (2 ml) gota a gota a 0°C a una suspensión del compuesto 3_1_5 (1 g, 3,57 mmoles) en metanol (10 ml) en un tubo cerrado herméticamente, y la mezcla se calentó a 50°C durante 16 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa acuosa se liofilizó para dar el compuesto 3_11_6 (1,0 g, 75% de rendimiento) como una espuma amarilla.

3.12 4-[2-(Aminooxi)etoxi]-N-metilbencenocarboximidamida



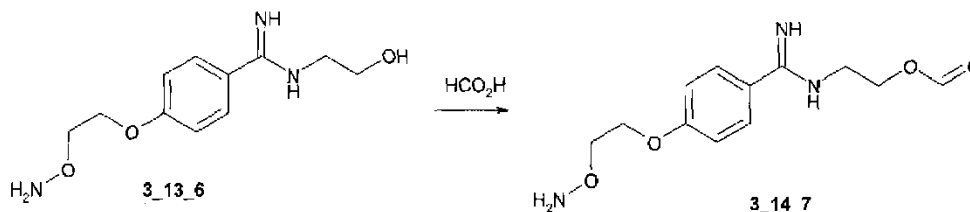
El compuesto 3_12_6 se preparó usando el procedimiento descrito anteriormente para el compuesto 3_11_6 usando metilamina en vez de isopropilamina.

5 3.13 4-[2-(Aminooxi)etoxi]-N-(2-hidroxietil)bencenocarboximidamida



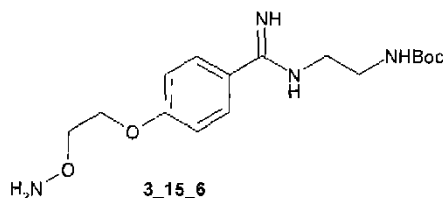
10 El compuesto 3_13_6 se preparó usando el procedimiento descrito anteriormente para el compuesto 3_11_6 usando 2-aminoetanol en vez de isopropilamina.

3.14 Formiato de 2-[[4-[2-(Aminooxi)etoxi]fenil](imino)metil]amino}etilo



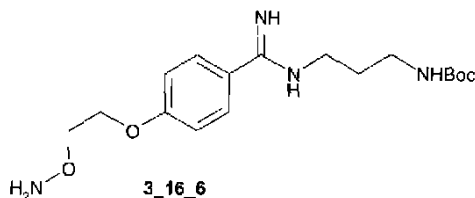
15 El compuesto 3_14_7 se preparó a partir del compuesto 3_13_6 usando un método de formilación estándar dado a conocer en la bibliografía usando ácido fórmico, véase, por ejemplo, Chem. Commun. 2007, (28), 2977-2979.

20 3.15 N-(2-(terc-Butoxicarbonilamino)etil)-4-[2-(aminooxi)etoxi]benceno-carboximidamida



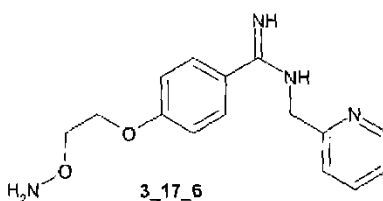
25 El compuesto 3_15_6 se preparó usando el procedimiento descrito anteriormente para el compuesto 3_11_6 usando 2-aminoetilcarbamato de terc-butilo en vez de isopropilamina.

3.16 4-[2-(Aminooxi)etoxi]-N-(3-(terc-butoxicarbonilamino)propil)benceno-carboximidamida



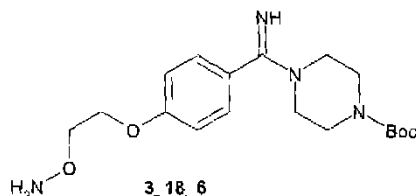
30 El compuesto 3_16_6 se preparó usando el procedimiento descrito anteriormente para el compuesto 3_11_6 usando 2-aminopropilcarbamato de terc-butilo en vez de isopropilamina.

3.17 4-[2-(Aminooxi)etoxi]-N-(piridin-2-ilmetil)bencenocarboximidamida



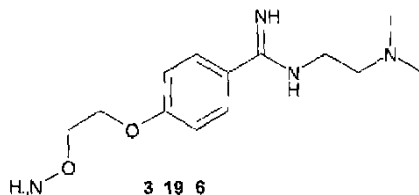
El compuesto 3_17_6 se preparó usando el procedimiento descrito anteriormente para el compuesto 3_11_6 usando 2-aminometilpiridina en vez de isopropilamina.

5 3.18 1-[4-(2-(Aminooxi)etoxi)fenil]-1-[4-(terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)]-metanimina



10 El compuesto 3_18_6 se preparó usando el procedimiento descrito anteriormente para el compuesto 3_11_6 usando piperizano protegido con N-Boc en vez de isopropilamina.

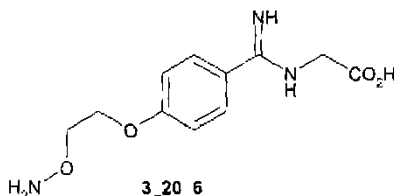
3.19 4-[2-(Aminooxi)etoxi]-N-[2-(dimetilamino)etil]bencenocarboximidamida



15 El compuesto 3_19_6 se preparó usando el procedimiento descrito anteriormente para el compuesto 3_11_6 usando 2-(N,N-dimetilamino)etilamina en vez de isopropilamina.

3.20 N-[[4-[2-(Aminooxi)etoxi]fenil](imino)metil]glicina

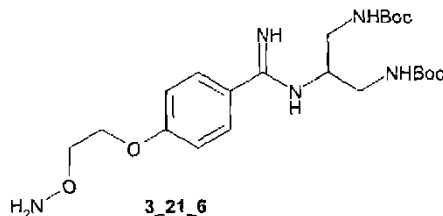
20



El compuesto 3_20_6 se preparó usando el procedimiento descrito anteriormente para el compuesto 3_11_6 usando ácido aminoacético en vez de isopropilamina.

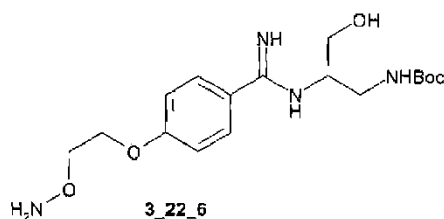
25

3.21 4-[2-(Aminooxi)etoxi]-N-(1,3-di(terc-butoxicarbonilamino)propan-2-il)bencenocarboximidamida



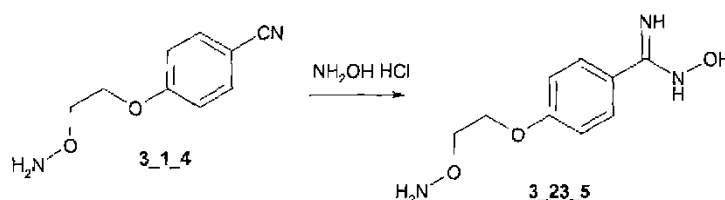
30 El compuesto 3_21_6 se preparó usando el procedimiento descrito anteriormente para el compuesto 3_11_6 usando (2-aminopropano-1,3-diil)biscarbamato de di-terc-butilo en vez de isopropilamina.

3.22 N-(1-(terc-butoxicarbonilamino)-3-hidroxipropan-2-il)-4-[2-(aminooxi)etoxi]bencenocarboximidamida



El compuesto 3_22_6 se preparó usando el procedimiento descrito anteriormente para el compuesto 3_11_6 usando (2-amino-3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]propil)carbamato de terc-butilo en vez de isopropilamina.

3.23 4-(2-Aminooxi-etoxi)-N-hidroxi-benzamidina

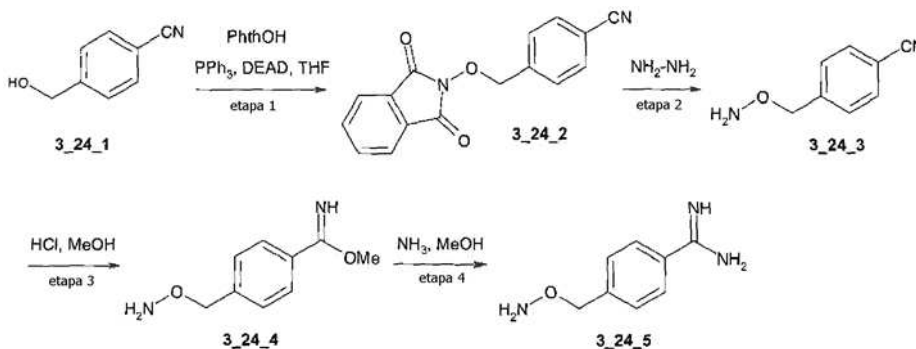


Se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (1,36 g, 19,6 mmoles) a una mezcla de compuesto 3_1_4 (1 g, 5,61 mmoles) y carbonato de sodio (1,07 g, 10,1 mmoles) en etanol/agua (3 ml:23 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas, se diluyó con salmuera (40 ml), se extrajo en acetato de etilo (3 x 100 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El residuo se trituró con diclorometano, se filtró, se aclaró con diclorometano, y se secó a vacío para dar el compuesto 3_23_5 (0,3 g, 25% de rendimiento) como un polvo blanco.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3,82 (br s, 2H), 4,11 (br s, 2H), 5,69 (s, 2H), 6,08 (s, 2H), 6,91 (d, J = 8,99 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,99 Hz, 2H), 9,42 (s, 1H).

MS: m/z (ES $^+$, %) 212 (M+H, 100), 179 (5), 153 (10), 124 (15), 103 (25).

3.24 4-[(Aminooxi)metil]bencenocarboximidamida



Etapa 1: 4-[(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isindol-2-il)oxi]metil]benzonitrilo (3_24_2)

Se añadieron lentamente N-hidroxiftalimida (PhthOH, 7,12 g, 55 mmoles), trifenilfosfina (14,41 g, 55 mmoles) y azodicarboxilato de dietilo (DEAD, 9 ml, 55 mmoles) a una disolución de 4-hidroximetilbenzonitrilo 3_24_1 (8,15 g, 50 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con tetrahidrofurano y se secó para dar el compuesto 3_24_2 (10 g, 72% de rendimiento) como un sólido.

Etapa 2: 4-[(Aminooxi)metil]benzonitrilo (3_24_3)

Se añadió hidrato de hidrazina (0,336 g, 6,2 mmoles) a una suspensión del compuesto 3_24_2 (1,55 g, 5,6 mmoles) en etanol (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El sólido se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con diclorometano (30 ml), el sólido se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró para dar el compuesto 3_24_3 (0,88 g, 100% de rendimiento) como un sólido.

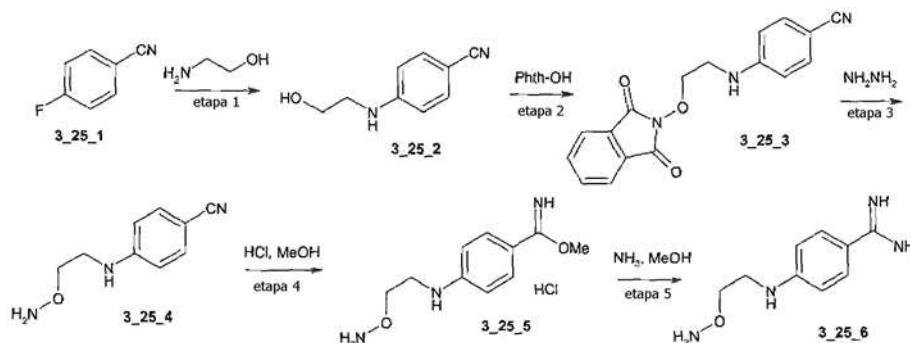
Etapa 3: 4-[(Aminooxi)metil]bencenocarboximidoato de metilo (3_24_4)

Se burbujeó cloruro de hidrógeno gaseoso a través de una disolución del compuesto 3_24_3 (0,88 g, 5,6 mmoles) en metanol (30 ml) a 0°C durante 5 minutos, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con metanol y se secó para dar el compuesto 3_24_4 (0,54 g, 38% de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 4: 4-[(Aminooxi)etil]bencenocarboximidamida (3_24_5)

El compuesto 3_24_4 (0,54 g, 2,13 mmoles) en metanol (5 ml) se añadió lentamente a una disolución de amoníaco (7N en metanol, 7 ml, 21 mmoles) en metanol (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Tras eliminar el disolvente, el residuo se diluyó con diclorometano (30 ml), y el sólido se recogió mediante filtración para dar el compuesto 3_24_5 (0,42 g, 83% de rendimiento) como un sólido blanco.

3.25 4-[(2-(Aminooxi)etil)amino]bencenocarboximidamida



Etapa 1: 4-[(2-Hidroxietil)amino]benzonitrilo (3_25_2)

Se añadieron 2-aminoetanol (3,0 ml, 49,48 mmoles) y carbonato de potasio (6,84 g, 49,48 mmoles) a una disolución de 4-fluorobenzonitrilo 3_25_1 (5,0 g, 41,24 mmoles) en dimetilsulfóxido (30 ml). La mezcla se agitó a 100°C durante 18 horas, se vertió en agua con hielo (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto 3_25_2 (3,0 g, 45% de rendimiento) como un aceite.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,80 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,34 (q, J = 5,5 Hz, 2H), 3,87 (q, J = 5,2 Hz, 2H), 4,61 (br s., 1H), 6,60 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 2H).

Etapa 2: 4-[(2-[(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)oxi]etil)amino]benzonitrilo (3_25_3)

Se añadió trifetilfosfina (1,61 g, 6,16 mmoles) a una disolución del compuesto 3_25_2 (1,00 g, 6,16 mmoles) y N-hidroxifthalimida (Phth-OH, 1,05 g, 6,16 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml), seguido de la adición lenta de azodicarboxilato de dietilo (1,02 ml, 6,16 mmoles) durante 20 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se concentró para producir un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna para producir el compuesto 3_25_3 (1,1 g, 58% de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,50 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,29 (t, J = 5,47 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,86 (s, 4H).

Etapa 3: 4-[(2-(Aminooxi)etil)amino]benzonitrilo (3_25_4)

Se añadió hidrato de hidrazina (0,255 ml, 10,90 mmoles) a una suspensión del compuesto 3_25_3 (3,35 g, 10,90 mmoles) en etanol (80 ml), y la mezcla se agitó a 45°C durante 14 horas. El sólido se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con diclorometano (20 ml). El sólido se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró para dar el compuesto 3_25_4 (1,9 g, 97% de rendimiento) como un aceite.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,27 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,58-3,71 (m, 2H), 6,04 (s, 2H), 6,66 (d, J = 8, Hz, 3H), 7,43 (d, J = 8,9 Hz, 2H).

Etapa 4: 4-[(2-(Aminooxi)etil)amino]bencenocarboximidoato (3_25_5)

Se burbujeó cloruro de hidrógeno gaseoso a través de una disolución del compuesto 3_25_4 (1,9 g, 10,72 mmoles) en metanol seco (50 ml) a 0°C durante 10 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas

para dar el compuesto 3_25_5 como un sólido blanco (1,0 g, 45% de rendimiento, sal de hidrocloreto), que se recogió mediante filtración.

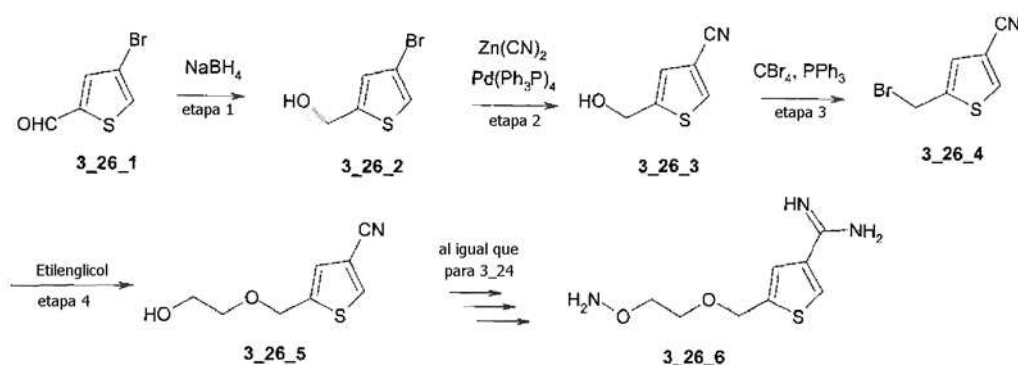
RMN ^1H (400 MHz, MeOH- d_4): δ = 3,60 (s, 2H), 4,18-4,30 (m, 5H), 6,79 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 8,9 Hz, 2H).

Etapa 5: 4-[[2-(Aminooxi)etil]amino]bencenocarboximidamida (3_25_6)

Se añadió amoníaco (7N en metanol, 5 ml) a una disolución del compuesto 3_25_5 (1,0 g, 4,78 mmoles) en metanol seco (10 ml), y la mezcla se calentó a 50°C durante 2 horas. Tras eliminar el disolvente, el producto obtenido (930 mg, 100% de rendimiento) se usó sin purificación adicional.

RMN ^1H (400 MHz, MeOH- d_4): δ = 3,40 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 2H).

3.26 5-[[2-(Aminooxi)etoxi]metil]tiofen-3-carboximidamida



Etapa 1: (4-Bromotiofen-2-il)metanol (3_26_2):

Se añadió borohidruro de sodio (5,20 g, 0,137 moles) a una disolución de 4-bromo-tiofen-2-carbaldeído 3_26_1 (25,0 g, 0,131 moles) en tetrahidrofurano anhidro (400 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La reacción se paralizó añadiendo cuidadosamente una disolución saturada de cloruro de amonio (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo en acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para dar el producto (25,02 g, 99% de rendimiento), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,93 (br. s., 1H), 4,79 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,18 (d, J = 1,5 Hz, 1H).

Etapa 2: 5-(Hidroximetil)tiofen-3-carbonitrilo (3_26_3)

Se añadió cianuro de cinc (15,2 g, 0,129 mmoles) a una disolución de (4-bromo-tiofen-2-il)-metanol 3_26_2 (25,0 g, 0,129 moles) en *N,N*-dimetilformamida (150 ml). Tras desgasificar durante 10 minutos, se añadió tetraakis(trifenilfosfina)paladio(0) (7,48 g, 6,47 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 4 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el producto deseado (13,67 g, 76% de rendimiento).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,98 (t, 1H), 4,86 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

Etapa 3: 5-(Bromometil)tiofen-3-carbonitrilo (3_26_4)

Se añadieron trifenilfosfina (9,9 g, 37,7 mmoles) y tetrabromuro de carbono (12,59 g, 37,7 mmoles) a una disolución de 5-hidroximetil-tiofen-3-carbonitrilo 3_26_3 (5,0 g, 35,9 mmoles) en tetrahidrofurano (150 ml), a temperatura ambiente. Tras agitar durante 4 horas, la mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el producto deseado (4,85 g, 67% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 4: 5-[[2-(Hidroxietoxi)metil]tiofen-3-carbonitrilo (3_26_5)

Se añadió sodio (0,824 g, 35,8 mmoles) a una disolución de etilenglicol (14,8 g, 0,239 moles) en tetrahidrofurano (20 ml) a temperatura ambiente. Después de que se consumió todo el sodio, se añadió 5-bromometil-tiofen-3-carbonitrilo 3_26_4 (4,83 g, 23,9 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) a -10°C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 9,5 horas. La mezcla de reacción se neutralizó hasta pH 7 usando ácido clorhídrico diluido a 0°C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se

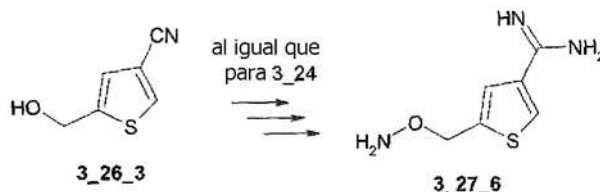
concentró hasta sequedad para dar el producto (4,12 g, 9% de rendimiento) como un aceite incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,90 (t, 1H), 3,58-3,65 (m, 2H), 3,73-3,88 (m, 2H), 4,62-4,81 (m, 2H), 7,18 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,5 Hz, 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{S}$: 184,23. Encontrado: 184,93.

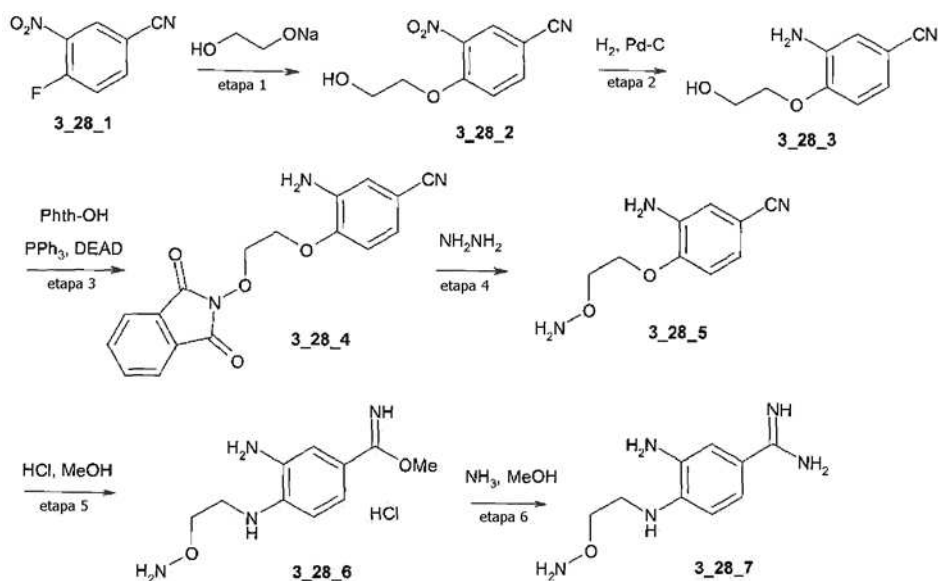
El compuesto 3_26_6 se preparó siguiendo los procedimientos como se describieron en 3_24, y usando 5-(2-hidroxietoximetil)-tiofen-3-carbonitrilo (3_26_5) en lugar de 4-hidroximetilbenzonitrilo (3_24_1).

3.27 5-[(Aminooxi)metil]tiofen-3-carboximidamida



El compuesto 3_27_6 se preparó siguiendo los procedimientos como se describieron en 3_24, y usando 5-(hidroximetil)-tiofen-3-carbonitrilo (3_26_3) en lugar de 4-hidroximetilbenzonitrilo (3_24_1).

3.28 3-Amino-4-(2-aminooxi-etoxi)-benzamidina



Etapas 1: 4-(2-Hidroxietoxi)-3-nitro-benzonitrilo (3_28_2)

Se añadió sodio (1,038 g, 45,2 mmoles) a una mezcla de etilenglicol (28,03 g, 0,451 moles) en tetrahidrofurano (20 ml) a temperatura ambiente. Después de que se consumió todo el sodio, se añadió 4-fluoro-3-nitro-benzonitrilo 3_28_1 (5,0 g, 30,1 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) a -10°C , y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se paralizó añadiendo agua con hielo y se neutralizó hasta pH 7 usando ácido clorhídrico diluido a 0°C . La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cristalización en acetato de etilo/hexanos para dar el producto deseado (4,45 g, 71% de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 3,60-3,79 (m, 2H), 4,17-4,37 (m, 2H), 4,94 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

MS (ES^-) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ calc. para $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_4$: 207,18. Encontrado: 206,90.

Etapas 2: 3-Amino-4-(2-hidroxietoxi)-benzonitrilo (3_28_3)

Se añadió paladio sobre carbón (10%, 0,4 g) a una disolución de 4-(2-hidroxietoxi)-3-nitro-benzonitrilo 3_28_2 (2,7 g, 12,97 mmoles) en etanol (40 ml) y tetrahidrofurano (40 ml). La mezcla se hidrogenó en un aparato Parr Shaker a

temperatura ambiente durante 3 horas. Tras filtrar, el filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para dar el producto deseado (1,50 g, 65% de rendimiento) como un sólido blanco.

- 5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3,71 (m, 2H), 3,98 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 4,93 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,77-6,98 (m, 3H).

MS (ES $^+$) m/z: [M+H] $^+$ calc. para C₉H₁₁N₂O₂: 179,19. Encontrado: 178,99.

10 Etapa 3: 3-Amino-4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-iloxi)-etoxi]-benzonitrilo (3_28_4)

Se añadieron N-hidroxifthalimida (Phth-OH, 1,44 g, 8,83 mmoles) y trifetilfosfina (2,53 g, 9,63 mmoles) a una disolución de 3-amino-4-(2-hidroxi-etoxi)-benzonitrilo 3_28_3 (1,43 g, 8,02 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) a temperatura ambiente. Se añadió azodicarboxilato de dietilo (1,68 g, 9,63 mmoles) gota a gota a la disolución resultante a 20°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Tras evaporar el tetrahidrofurano, el residuo se disolvió en acetona (25 ml) y se diluyó con hexanos (33 ml). El precipitado blanco se recogió y se lavó con una cantidad mínima de acetona para dar el producto deseado (1,91 g, 74% de rendimiento) como un sólido blanco.

- 20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 4,34 (m, 2H), 4,54 (ddd, J = 3,9, 2,2, 2,0 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,83-7,03 (m, 3H), 7,86 (s, 4H).

25 Etapa 4: 3-Amino-4-(2-aminooxi-etoxi)-benzonitrilo (3_28_5)

Se añadió monohidrato de hidrazina (0,338 g, 6,76 mmoles) a una disolución de 3-amino-4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-iloxi)-etoxi]-benzonitrilo 3_28_4 (1,90 g, 5,88 mmoles) en etanol anhidro (15 ml) y tetrahidrofurano (30 ml) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6,5 horas. Tras concentrar, el residuo se agitó con éter (40 ml) durante 1 hora y se filtró. El filtrado se concentró para dar el compuesto 3_28_5 bruto (1,31 g, bruto) como un sólido blanco.

- 30 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3,77-3,91 (m, 2H), 4,12-4,22 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,09 (br s., 2H), 6,82-7,00 (m, 3H).

35 Etapa 5: Sal de di-ácido clorhídrico del éster metílico del ácido 3-amino-4-(2-aminooxi-etoxi)-bencimídico (3_28_6)

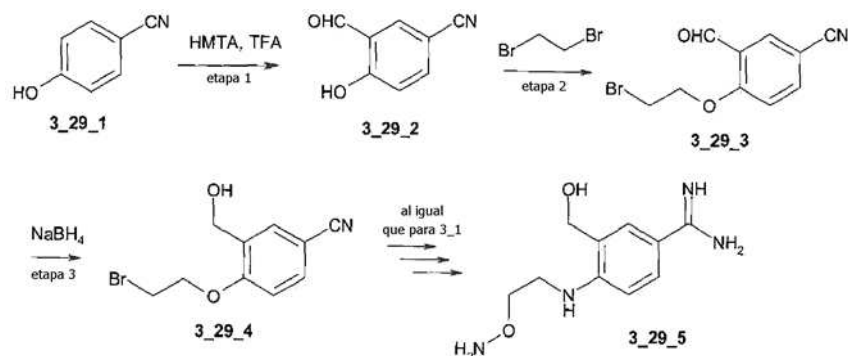
Se introdujo cloruro de hidrógeno gaseoso en una disolución de 3-amino-4-(2-aminooxi-etoxi)-benzonitrilo 3_28_5 (1,30 g, 6,73 mmoles) en metanol anhidro (200 ml) a 0°C durante 15 minutos, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Tras concentrar, el residuo se agitó con éter (60 ml) durante 0,5 horas, y el precipitado se recogió y se secó para dar el producto deseado (1,33 g, 66% de rendimiento) como un sólido blanco.

- 40 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 4,23 (s, 3H), 4,34-4,51 (m, 8H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,61 (br s., 1H), 8,05 (br s., 1H).

45 Etapa 6: 3-Amino-4-(2-aminooxi-etoxi)-benzamidina (3_28_7)

Se añadió amoníaco (7N en metanol, 9,6 ml, 66,9 moles) a una suspensión de la sal del di-ácido clorhídrico del éster metílico del ácido 3-amino-4-(2-aminooxi-etoxi)-bencimídico 3_28_6 (1,33 g, 4,46 mmoles) en metanol anhidro (35 ml) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 3 horas. Tras concentrar, el residuo se agitó con etanol durante 1 hora. Tras filtrar, el filtrado se concentró hasta sequedad para producir el producto deseado (1,2 g, >100% de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó sin purificación adicional.

50 3_29_4-[2-(Aminooxi)etoxi]-3-(hidroximetil)bencenocarboximidamida



Etapas 1: 3-Formil-4-hidroxibenzonitrilo (3_29_2)

Se añadió hexametilentetramina (HMTA, 117,6 g, 840 mmoles) a una disolución enfriada (0°C) de 4-cianofenol 3_29_1 (50 g, 420 mmoles) en ácido trifluoroacético (TFA, 340 ml). Tras la adición, la mezcla se calentó a 100°C durante 16 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se paralizó con ácido sulfúrico al 50% (210 ml) y agua (1260 ml), se extrajo con acetato de etilo, se secó, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía para dar el compuesto 3_29_2 (12 g, 19% de rendimiento) como un sólido blancuzco.

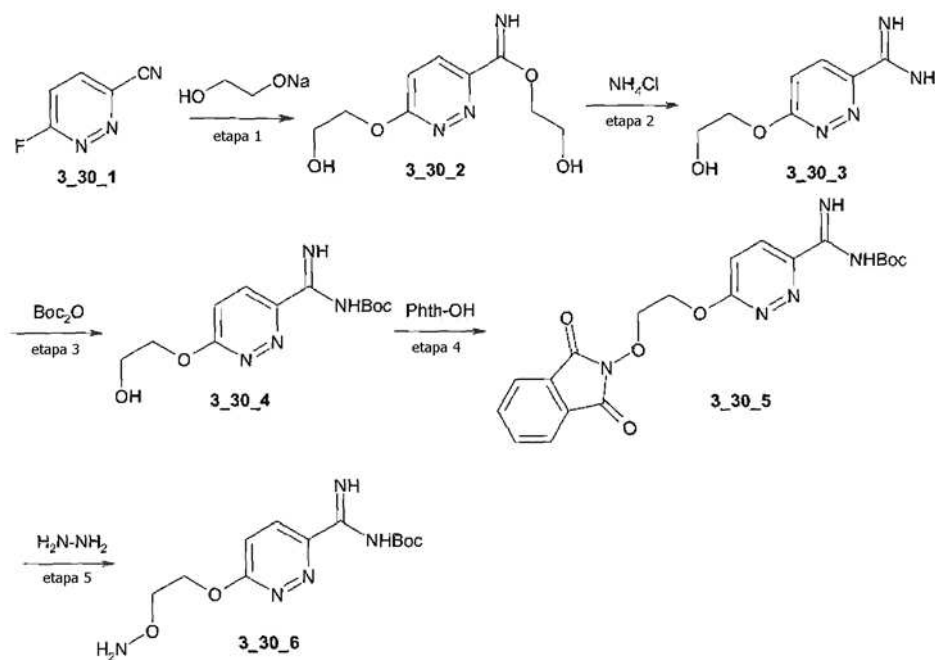
Etapas 2: 4-(2-Bromoetoxi)-3-formilbenzonitrilo (3_29_3)

Una mezcla de compuesto 3_29_2 (0,5 g, 3,4 mmoles), 1,2-dibromoetano (0,85 ml, 10,20 mmoles) y K₂CO₃ (2,35 g, 17 mmoles) en acetonitrilo se puso a reflujo durante 2 h, se enfrió hasta RT, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía para dar el compuesto 3_29_3 (650 mg, 76% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapas 3: 4-(2-Bromoetoxi)-3-(hidroximetil)benzonitrilo (3_29_4)

Se añadió borohidruro de sodio (67 mg, 1,77 mmoles) en porciones a una disolución enfriada (0°C) del compuesto 3_29_3 (224 mg, 0,89 mmoles) en metanol (5 ml). Tras la adición, la mezcla se agitó a 0°C durante 40 minutos, se paralizó con una disolución saturada de cloruro de amonio, se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua (5 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para dar el compuesto 3_29_4 (170 mg, 75% de rendimiento) como una goma.

El compuesto 3_29_5 se preparó siguiendo los procedimientos como se describieron en 3_1, y usando 4-(2-bromoetoxi)-3-(hidroximetil)benzonitrilo (3_29_4) en vez de 4-(2-bromoetoxi)benzonitrilo (3_1_2).

3.30 [6-[2-(Aminooxi)etoxi]piridazin-3-il](imino)metil]carbamato de terc-butiloEtapas 1: Éster 2-hidroxietílico del ácido 6-(2-hidroxietoxi)piridazin-3-carboximídico (3_30_2)

Se añadió sodio (0,593 g, 0,0258 mmoles) a un matraz que contiene etilenglicol (13,34 g, 0,215 moles) a 0°C. Después de que se consumió todo el sodio, se añadió 6-fluoro-piridazin-3-carbonitrilo 3_30_1 (3,0 g, 0,0215 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se filtró, y la torta del filtro se lavó con tetrahidrofurano frío y se secó para producir el producto 3_30_2 deseado (4,32 g, 88% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3,65-3,86 (m, 4H), 4,23-4,34 (m, 2H), 4,47-4,57 (m, 2H), 4,82-5,03 (m, 2H), 7,37 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 9,23 (s, 1H).

MS (ES⁺) m/z: [M+H]⁺ calc. para C₉H₁₄N₃O₄: 228,22. Encontrado: 228,07.

Etapas 2: 6-(2-Hidroxietoxi)piridazin-3-carboxamida (3_30_3)

Se añadió cloruro de amonio (0,899 g, 16,8 mmoles) a una mezcla de éster 2-hidroxietílico del ácido 6-(2-hidroxietoxi)-piridazin-3-carboximídico 3_30_2 (3,185 g, 14,0 mmoles) en metanol (120 ml). La mezcla se puso a reflujo toda la noche y después se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en agua, se neutralizó hasta pH 9 usando una disolución saturada de bicarbonato de sodio y se liofilizó para dar el producto bruto. El material se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para dar el producto deseado (2,1 g, 82% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3,78 (m, 2H), 4,41-4,57 (m, 2H), 4,88-4,99 (m, 1H), 6,87 (br. s., 3H), 7,29 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 9,4 Hz, 1H).

Etapas 3: {[6-(2-Hidroxietoxi)piridazin-3-il](imino)metil]carbamato de terc-butilo (3_30_4)}

Se añadieron una disolución saturada de bicarbonato de sodio (8 ml) y una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (BOC₂O, 2,753 g, 12,6 mmoles) en 1,4-dioxano (10 ml) a una disolución de 6-(2-hidroxietoxi)-piridazin-3-carboxamida 3_30_3 (1,915 g, 10,5 mmoles) en agua (10 ml) a temperatura ambiente. Tras agitar a temperatura ambiente toda la noche, se añadió más dicarbonato de di-terc-butilo (1,0 g), y la mezcla se agitó durante otras 16 horas. La mezcla resultante se concentró, y el sólido blanco se recogió, se lavó con agua y se secó para dar el producto deseado (1,29 g, 44% de rendimiento) como un sólido blancuzco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,45 (s, 9H), 3,68-3,89 (m, 2H), 4,41-4,61 (m, 2H), 4,95 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 9,03 (br s., 2H).

MS (ES⁺) m/z: [M+H]⁺ calc. para C₁₂H₁₉N₄O₄: 283,30 Encontrado: 283,25.

Etapas 4: {[6-[2-[(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)oxi]etoxi]piridazin-3-il](imino)metil]carbamato de terc-butilo (3_30_5)}

Se añadieron *N*-hidroxiftalimida (Phth-OH, 0,814 g, 4,99 mmoles) y trifenilfosfina (1,427 g, 5,44 mmoles) a una disolución de éster terc-butílico del ácido {[6-(2-hidroxietoxi)-piridazin-3-il]-imino-metil]-carbámico 3_30_4 (1,28 g, 4,53 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) a temperatura ambiente, y se añadió gota a gota una disolución de azodicarboxilato de dietilo (0,948 g, 5,44 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) a la disolución resultante a 20°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras evaporar la mitad del tetrahidrofurano, el precipitado blanco se recogió, se lavó con un volumen pequeño de tetrahidrofurano frío y se secó para producir el producto 3_30_5 (1,412 g, 73% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,53 (s, 9H), 4,50-4,66 (m, 2H), 4,73-4,89 (m, 2H), 7,29 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 4H), 8,23 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 9,03 (br s., 2H).

MS (ES⁺) m/z: [M+H]⁺ calc. para C₂₀H₂₂N₅O₆: 428,42. Encontrado: 428,22.

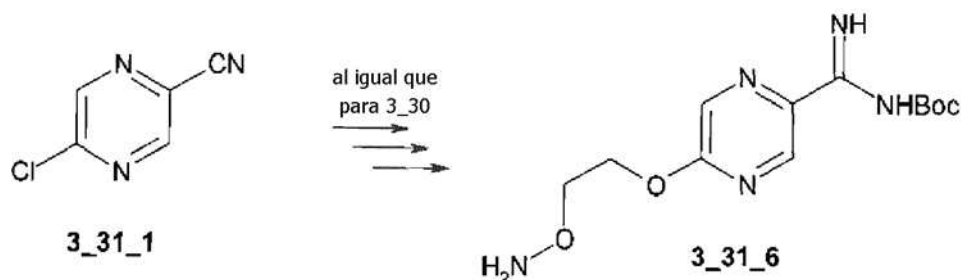
Etapas 5: {[6-[2-(Aminooxi)etoxi]piridazin-3-il](imino)metil]carbamato de terc-butilo (3_30_6)}

Se añadió monohidrato de hidrazina (0,178 g, 3,55 mmoles) a una disolución de éster terc-butílico del ácido {[6-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-iloxi)-etoxi]piridazin-3-il]-imino-metil]-carbámico 3_30_5 (1,381 g, 3,23 mmoles) en etanol anhidro (20 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Tras concentrar, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para dar el compuesto 3_30_6 (0,960 g, 100%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,44 (s, 9H), 3,80-3,96 (m, 2H), 4,58-4,70 (m, 2H), 6,12 (s, 2H), 7,31 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 9,1 Hz, 1H).

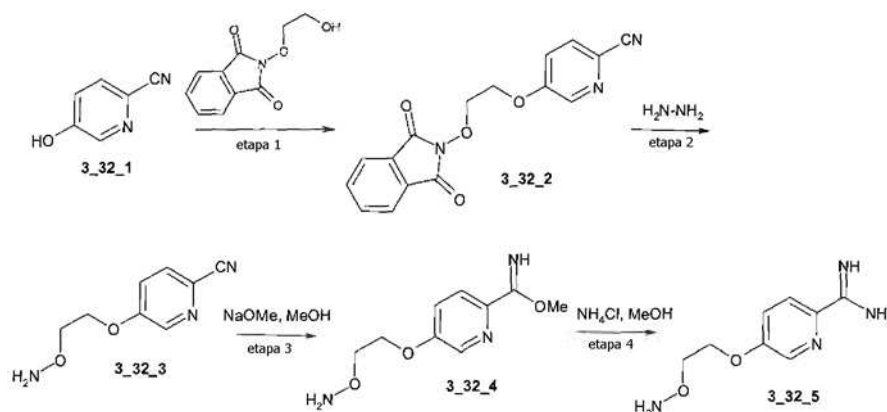
MS (ES⁺) m/z: [M+H]⁺ calc. para C₁₂H₂₀N₅O₄: 298,32. Encontrado: 298,27.

3.31 {[5-[2-(Aminooxi)etoxi]pirazin-2-il](imino)metil]carbamato de terc-butilo



El compuesto 3_31_6 se preparó usando el procedimiento como se describió en 3.30 pero usando 5-cloro-pirazin-2-carbonitrilo (3_31_1) en vez de 6-fluoro-piridazin-3-carbonitrilo (3_30_1).

3.32 5-[2-(Aminooxi)etoxi]piridin-2-carboximidamida



Etapa 1: 5-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-iloxi)-etoxi]-piridin-2-carbonitrilo (3_32_2)

Se añadió trifenilfosfina (4,36 g, 16,65 mmoles) a una disolución de *N*-(2-hidroxi-etoxi)ftalimida (3,45 g, 16,65 mmoles) y 2-ciano-5-hidroxipiridina 3_32_1 (2,0 g, 16,65 mmoles) en tetrahidrofurano (200 ml), seguido de la adición lenta de azodicarboxilato de dietilo (2,73 ml, 16,65 mmoles) durante 20 minutos, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Tras eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cristalización en tetrahidrofurano para producir el compuesto 3_32_2 (3,0 g, 58% de rendimiento).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 4,51 (dd, J = 17,5, 5,7 Hz, 4H), 7,60 (dd, J = 8,9, 2,9 Hz, 1H), 7,87 (s, 4H), 8,02 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,9 Hz, 1H).

Etapa 2: 5-(2-Aminooxi-etoxi)-piridin-2-carbonitrilo (3_32_3)

Se añadió hidrato de hidrazina (0,310 ml, 9,69 mmoles) a una suspensión del compuesto 3_32_2 (3,0 g, 9,69 mmoles) en etanol (100 ml), y la mezcla se agitó a 45°C durante 14 horas. El sólido se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con diclorometano (20 ml), el sólido se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró para dar el compuesto 3_32_3 (1,3 g, 75% de rendimiento) como un aceite.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3,80-3,90 (m, 2H), 4,24-4,34 (m, 2H), 6,13 (s, 2H), 7,61 (dd, J = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

Etapa 3: Éster metílico del ácido 5-(2-aminooxi-etoxi)-piridin-2-carboximídico (3_32_4)

Se añadió metóxido de sodio (23 mg, 0,418 mmoles) a una disolución del compuesto 3_32_3 (150 mg, 0,837 mmoles) en 5 ml de MeOH seco. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto 3_32_4 como un sólido blanco (0,176 mg, 100% de rendimiento).

RMN ^1H (400 MHz, MeOH- d_4): δ = 3,94 (s, 3 H), 3,93-4,03 (m, 2H), 4,19-4,38 (m, 2H), 7,45 (dd, J = 8,6, 2,74 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,7 Hz, 1H).

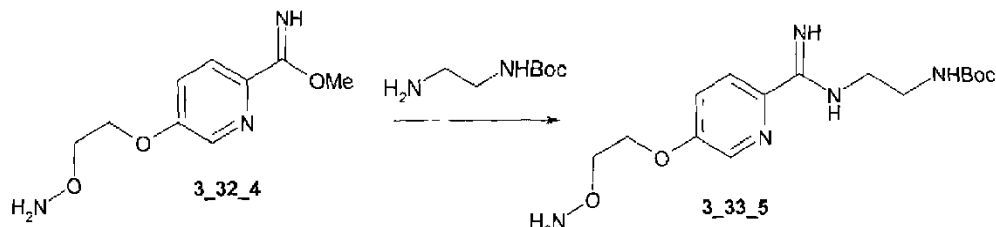
Etapa 4: 5-(2-Aminooxi-etoxi)-piridin-2-carboxamidina (3_32_5)

Se añadió cloruro de amonio (31 mg, 0,568 mmoles) a una disolución de 3_32_4 (100 mg, 0,437 mmoles) en metanol (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Tras eliminar el disolvente, el residuo

se lavó con terc-butil metil éter (10 ml), y se agitó con amoníaco (6*N* en metanol, 1 ml) durante 1 hora. Los disolventes se evaporaron entonces para dar el compuesto 3_32_5 (0,10 g, bruto) como un sólido.

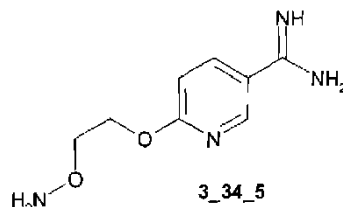
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 4,31 (b. s., 2H), 4,35-4,43 (m, H), 6,01 (br. s., 2H), 7,42-7,51 (m, 1H), 7,74-7,82 (m, 1H), 8,30 (br s., 1H).

3.33 2-[[5-[2-(Aminooxi)etoxi]piridin-2-il](iminometil)amino]-etilcarbamato de terc-butilo



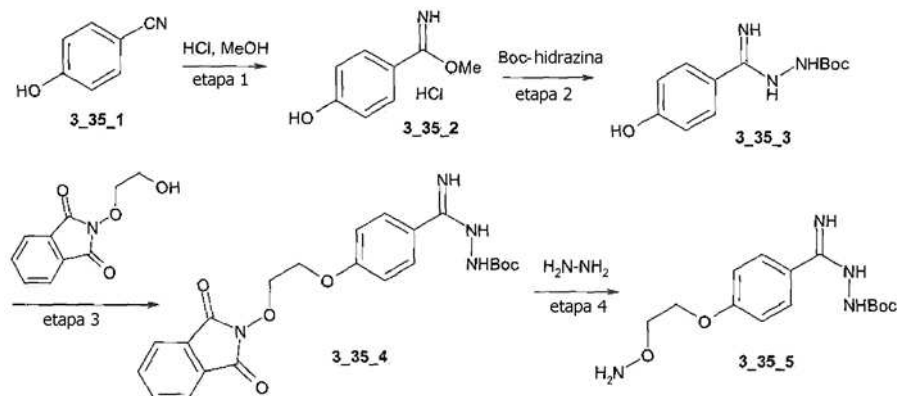
El compuesto 3_33_5 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 3.32, pero usando N-Boc-dietilamina en vez de cloruro de amonio.

3.34 6-[2-(Aminooxi)etoxi]piridin-3-carboximidamida



El compuesto 3_34_5 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 3.32, pero usando 5-ciano-2-hidroxipiridina en vez de 2-ciano-5-hidroxipiridina (3_32_1).

3.35 2-[[5-[2-(Aminooxi)etoxi]fenil](imino)metil]hidrazin-carboxilato de terc-butilo



Etapa 1: 4-Hidroxi bencenocarboximidato (3_35_2)

Una suspensión de 4-cianofenol 3_35_1 (20,0 g, 167,9 mmoles) en metanol (300 ml) se enfrió hasta 0°C, y se hizo pasar a su través una corriente de cloruro de hidrógeno gaseoso de hasta que la disolución estuvo saturada. La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente, y el sólido se recogió mediante filtración para obtener el compuesto 3_35_2 (28,6 g, 90% de rendimiento, sal de hidrocloreuro) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 4,22 (s, 3H), 6,99 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 11,18 (br s, 1H), 11,68 (br s, 1H).

MS (ES⁺) m/z: [M+H]⁺ calc. para C₈H₁₀NO₂: 152,07; encontrado: 152,13.

Etapa 2: 2-[[5-Hidroxifenil](imino)metil]hidrazincarboxilato de terc-butilo (3_35_3)

Se añadió trietilamina (5,42 g, 53,3 mmoles) a una suspensión del compuesto 3_35_2 (10,0 g, 53,3 mmoles) en metanol (200 ml) seguido de hidrazincarboxilato de terc-butilo (Boc-hidrazina, 14,1 g, 106,6 mmoles). La disolución transparente resultante se calentó a 40°C durante 2 horas, después se evaporó y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto 3_35_3 (9,2 g, 69% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,42 (s, 9H), 6,08 (br s, 2H), 6,71 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,80 (br s, 1H), 9,60 (s, 1H).

MS (ES⁺) m/z: [M+H]⁺ calc. para C₁₂H₁₈N₃O₃: 252,13; encontrado: 252,17.

Etapas 3: 2-[(5-{2-[(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)oxi]etoxi}fenil)-(imino)metil]hidrazincarboxilato de terc-butilo (3_35_4)

A una suspensión del compuesto 3_35_3 (3,2 g, 12,8 mmoles), trifenilfosfina (3,7g, 14,1 mmoles), y *N*-(2-hidroxi-etoxi)ftalimida (2,9 g, 14,1 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (2,8 g, 14,1 mmoles) gota a gota con ultrasonidos en un baño ultrasónico. La mezcla se sometió a ultrasonidos durante otros 15 minutos, se agitó toda la noche a temperatura ambiente, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto 3_35_4 (4,4 g, 79% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,43 (s, 9H), 4,18-4,37 (m, 2H), 4,37-4,57 (m, 2H), 6,15 (s, 2H), 6,81 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,85 (s, 4H), 8,86 (br s, 1H).

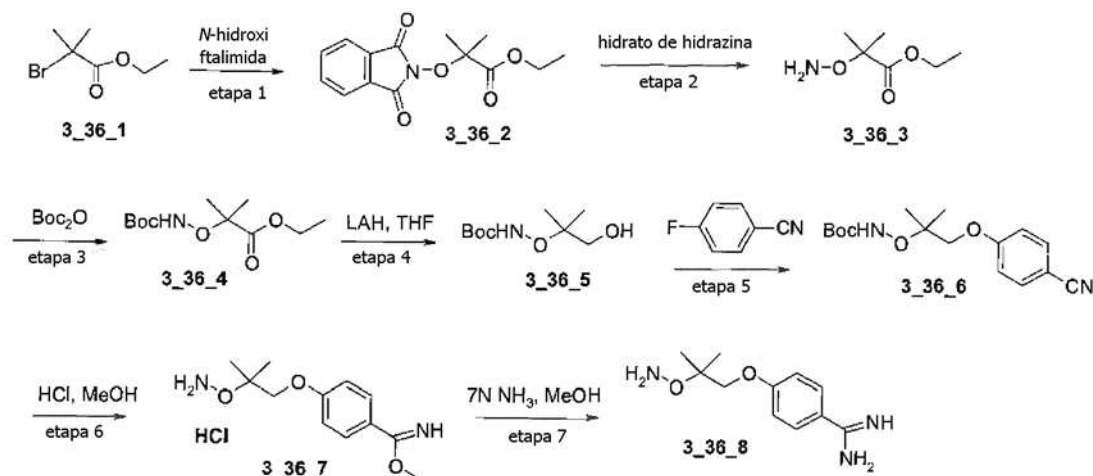
MS (ES⁺) m/z: [M+H]⁺ calc. para C₂₂H₂₅N₄O₆: 441,18; encontrado: 441,20.

Etapas 4: 2-[(5-{2-(Aminooxi)etoxi}fenil)-(imino)metil]hidrazincarboxilato de terc-butilo (3_35_5)

Se añadió hidrato de hidrazina (0,68 g, 20,2 mmoles) a una suspensión del compuesto 3_35_4 (4,5 g, 10,1 mmoles) en etanol, y la mezcla resultante se calentó lentamente hasta 45°C con agitación vigorosa hasta que se formó un precipitado. La suspensión se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Tras eliminar el sólido mediante filtración, el filtrado se evaporó y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto 3_35_5 (2,7 g, 87% de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,42 (s, 9H), 3,82 (d, J = 4,44 Hz, 2H), 4,11 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 6,08 (s, 2H), 6,15 (br s, 2H), 6,90 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,86 (br s, 1H).

3.36 4-(2-Aminooxi-2-metil-propoxi)-benzamidina



Etapas 1: Éster etílico del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-iloxi)-2-metil-propiónico (3_36_2)

Se añadió *N*-hidroxifthalimida (8,36 g, 51,27 mmoles) gota a gota a una disolución del compuesto 3_36_1 (10,0 g, 51,26 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida seca (70 ml) seguido de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (7,7 ml, 51,27 mmoles) durante 20 minutos. La mezcla se agitó a 35°C durante 3 días, se concentró a vacío, y el residuo se suspendió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 0,5 M frío, con agua y con salmuera. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para producir el compuesto del título 3_36_2 (14,0 g, 98% de rendimiento), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,50 (s, 6H), 4,12 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,86 (s, 4H).

MS: m/z (ES⁺,%) 278 (M+H, 35) 204 (100), 186 (20), 164 (35), 115 (45).

Etapas 2: Éster etílico del ácido 2-aminooxi-2-metil-propiónico (3_36_3)

Se añadió hidrato de hidrazina (1,01 ml, 18,7 mmoles) a una suspensión del compuesto 3_36_2 (4,95 g, 17,8 mmoles) en etanol absoluto (50 ml), y la mezcla se agitó a 40°C durante 2 horas. La suspensión se enfrió hasta 20°C, se filtró, se lavó con etanol, y el filtrado se evaporó. El residuo obtenido se trituró con acetato de etilo (50 ml) y se filtró. El filtrado se concentró para obtener el compuesto 3_36_3 (1,9 g, 73% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,25 (s, 6H), 4,06 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 5,81 (br s, 2H).

MS: m/z (ES⁺,%) 148 (M+H, 100)

Etapas 3: Éster etílico del ácido N-Boc-2-aminooxi-2-metil-propiónico (3_36_4)

Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (BOC₂O, 2,82 g, 12,92 mmoles) a una disolución del compuesto 3_36_3 (1,9 g, 12,92 mmoles) en tetrahidrofurano seco (25 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se evaporó a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía para obtener el compuesto 3_36_4 (2,3 g, 72% de rendimiento) como un aceite espeso transparente.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,10-1,29 (m, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 3,96-4,19 (m, 2H), 9,55 (s, 1H).

MS: m/z (ES⁺,%) 248 (M+H, 60), 192 (100), 175 (8), 115 (18).

Etapas 4: N-Boc-2-Aminooxi-2-metil-propan-1-ol (3_36_5)

Se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (LAH, 1M en tetrahidrofurano, 13,45 ml, 11,33 mmoles) a una disolución enfriada (0°C) del compuesto 3_36_4 (1,9 g, 7,68 mmoles) en éter dietílico seco (35 ml) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 horas y se paralizó mediante vertido en una disolución enfriada (0°C) saturada de cloruro de amonio. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 75 ml), y los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de Celite, se lavaron con agua, con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporaron para producir el compuesto 3_36_5 (1,1 g, 70% de rendimiento) como un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,05 (s, 6H), 1,40 (s, 9H), 3,21 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 4,43 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 9,58 (d, J = 3,9 Hz, 1H).

Etapas 5: N-Boc-4-(2-Aminooxi-2-metil-propoxi)-benzonitrilo (3_36_6)

Se añadió en porciones hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0,41 g, 10,24 mmoles) a una disolución enfriada (10°C) del compuesto 3_36_5 (0,7 g, 3,41 mmoles) en tetrahidrofurano seco (9 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Tras agitar durante 15 minutos, se añadió gota a gota 4-fluoro-benzonitrilo (0,496 g, 4,09 mmoles), y la mezcla se puso a reflujo durante 3 horas, se agitó a 50°C durante 16 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en agua fría, se acidificó con ácido acético (1,5 ml), y se extrajo en acetato de etilo (3 × 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de Celite, se lavaron con agua y con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporaron, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto 3_36_6 (0,75 g, 72% de rendimiento) como un sólido blancuzco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,23 (s, 6H), 1,37 (s, 9H), 3,94 (s, 2H), 7,09 (m, J = 8,9 Hz, 2H), 7,76 (m, J = 8,9 Hz, 2H), 9,55 (s, 1H).

MS: m/z (ES⁺,%) 305 (M+H, 98), 218 (100), 204 (8).

Etapas 6: sal de hidrocloreto del éster metílico del ácido 4-(2-Aminooxi-2-metil-propoxi)-bencimídico (3_36_7)

Una disolución del compuesto 3_36_6 (0,75 g, 2,45 mmoles) en metanol anhidro (20 ml) en una vasija de reacción a presión (100 ml) a -10°C se saturó con hidrógeno gaseoso seco, y la vasija cerrada herméticamente se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta la mitad del volumen, se diluyó con éter dietílico (75 ml), se agitó, se filtró, se lavó con éter dietílico, y se secó a vacío para obtener el compuesto 3_36_7 (0,7 g, 70% de rendimiento) como un polvo blanco, que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,44 (s, 6H), 4,14 (br s, 3H), 4,22-4,38 (m, 2H), 7,24 (m, J = 8,9 Hz, 2H), 8,16 (m,

J = 8,9 Hz, 2H), 11,08 (br s, 3H).

MS: m/z (ES⁺%) 239 (M⁺H, 45), 206 (100), 174 (15), 152 (90), 104 (30)

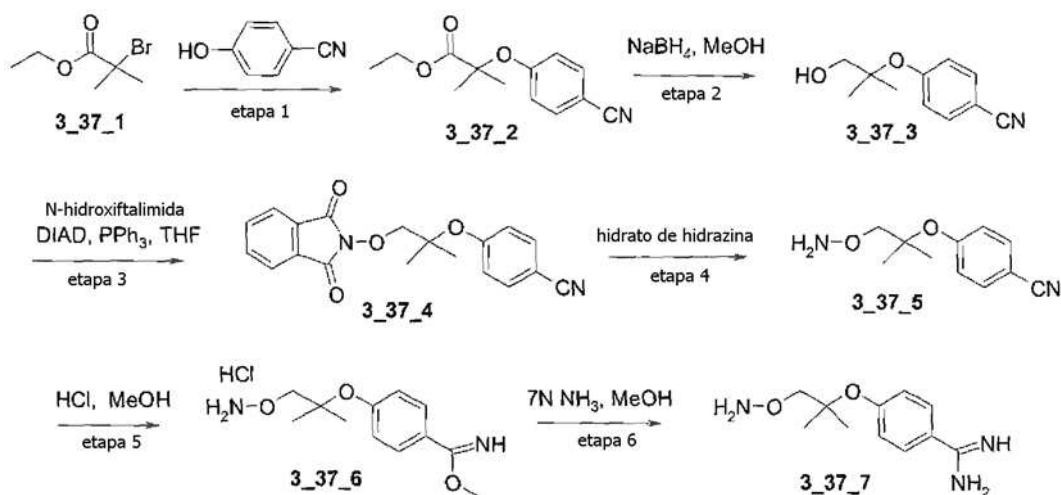
5 Etapa 7: 4-(2-Aminooxi-2-metil-propoxi)-benzamidina (3_36_8)

Se añadió amoníaco (7N en metanol, 3,0 ml) a una suspensión del compuesto 3_36_7 (0,70 g, 2,55 mmoles) en metanol anhidro (10 ml) a 20°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se trituró con hexanos/éter (1:1, 50 ml), se filtró, se lavó con hexanos/éter (1:1), y se secó a vacío para obtener el compuesto del título 3_36_8 (0,55g, cuant.) como un polvo blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,17 (s, 6H), 3,99 (s, 2H), 7,15 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,96 (br s, 2H), 9,19 (br s, 1H).

15 MS: m/z (% de ES⁺) 224 (M⁺H, 100), 199 (74), 191 (82), 137 (7).

3.37 4-(2-Aminooxi-1,1-dimetil-etoxi)-benzamidina



20

Etapa 1: Éster etílico del ácido 2-(4-ciano-fenoxi)-2-metil-propiónico (3_37_2)

Se añadió carbonato de potasio (14,16 g, 102,5 mmoles) a una disolución del compuesto 3_37_1 (10,0 g, 51,27 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida seca (70 ml) seguido de 4-cianofenol (6,7 g, 61,52 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró, se lavó con *N,N*-dimetilformamida, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (300 ml), se lavó con una disolución fría, acuosa 0,5 M de hidróxido de sodio (3 × 30 ml), con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna para producir el compuesto 3_37_2 (3,1 g, 26% de rendimiento) como un líquido transparente.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,12 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 1,58 (s, 6H), 4,15 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 2H).

35 Etapa 2: 4-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-benzonitrilo (3_37_3)

Se añadió borohidruro de sodio (2,3 g, 60,76 mmoles) en porciones a una disolución enfriada (5°C) del compuesto 3_37_2 (4,7 g, 20,17 mmoles) en metanol anhidro (50 ml) durante 10 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y la suspensión se concentró para eliminar la mayoría del metanol. El residuo se repartió entre una disolución fría saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo (150 ml de cada uno). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto 3_37_3 (3,2 g, 79% de rendimiento) como un líquido incoloro.

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,26 (s, 6H), 3,41 (d, J = 5,86 Hz, 2H), 5,00 (t, 1H), 7,16 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,6 Hz, 2H).

Etapa 3: 4-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-iloxi)-1,1-dimetil-etoxi]-benzonitrilo (3_37_4)

Se añadió trifenilfosfina (2,31 g, 8,79 mmoles) a una mezcla de compuesto 3_37_3 (1,6 g, 8,37 mmoles) y *N*-hidroxiftalimida (1,43 g, 8,79 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml), y la mezcla se sometió a ultrasonidos durante 20 minutos, y se trató con azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 1,73 ml, 8,79 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto 3_37_4 (1,6 g, 57% de rendimiento) como un sólido blancuzco, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 4: 4-(2-Aminooxi-1,1-dimetil-etoxi)-benzonitrilo (3_37_5)

Se añadió hidrato de hidrazina (0,24 ml, 4,99 mmoles) a una disolución del compuesto 3_37_4 (1,6 g, 4,75 mmoles) en etanol absoluto (30 ml), y la mezcla se agitó a 35°C durante 2 horas. La suspensión resultante se enfrió hasta 20°C, se filtró, se lavó con etanol, y se evaporó. El residuo se trituró en acetato de etilo (50 ml), se filtró, y el filtrado se evaporó para obtener el compuesto 3_37_5 (1,0 g, 100% de rendimiento), que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,29 (s, 6H), 3,61 (s, 2H), 6,17 (s, 2H), 7,16 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,6 Hz, 2H).

Etapa 5: Éster metílico del ácido 4-(2-aminooxi-1,1-dimetil-etoxi)-bencimídico (3_37_6)

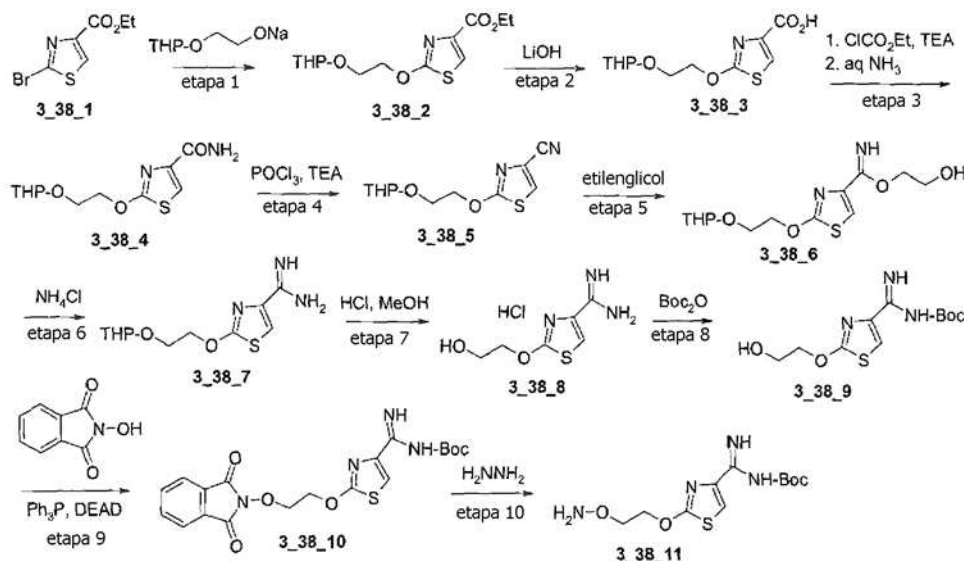
Una disolución del compuesto 3_37_5 (1,6 g, 4,85 mmoles) en metanol anhidro (20 ml) a -10°C se saturó con cloruro de hidrógeno gaseoso seco, y la vasija cerrada herméticamente se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta la mitad del volumen, se diluyó con éter dietílico (75 ml), se agitó, se filtró, se lavó con éter dietílico, y se secó a vacío para obtener el compuesto 3_37_6 (1,6 g, >100% de rendimiento) como un polvo blanco, que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,37 (s, 6H), 4,13 (s, 2H), 4,24 (s, 3H), 7,27 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 8,9 Hz, 2H).

Etapa 6: 4-(2-Aminooxi-1,1-dimetil-etoxi)-benzamidina (3_37_7)

Se añadió amoníaco (7 N en metanol (7,5 ml, 52,5 mmoles) a una suspensión del compuesto 3_37_6 (1,6 g, 4,85 mmoles) en metanol anhidro (150 ml) a 20°C, y la mezcla se agitó a 35°C durante 1,5 horas y se concentró. El residuo se trituró en una mezcla de hexanos/éter (50 ml, 1:1), se filtró, se lavó con hexanos/éter (1:1), y se secó a vacío para producir el compuesto 3_37_7 (1,0 g, 93% de rendimiento) como un polvo blanco.

3.38 [2-[2-(Aminooxi)etoxi]-1,3-tiazol-4-il](imino)metil]carbamato de terc-butilo



Etapa 1: Éster etílico del ácido 2-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etoxi]-tiazol-4-carboxílico (3_38_2)

Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 1,69 g, 42,4 mmoles) a una disolución de 2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etanol (6,19 g, 42,4 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml). Tras agitar a 0°C durante 1 hora, se añadió éster etílico del ácido 2-bromo-tiazol-4-carboxílico 3_38_1 (10,0 g, 42,4 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se neutralizó hasta pH

7 usando ácido acético a 0°C, se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el producto deseado (99,4 g, 73% de rendimiento) como un sólido blanco.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,37-1,53 (m, 4H), 1,56-1,78 (m, 2 H), 3,38-3,48 (m, 1H), 3,66-3,80 (m, 2H), 3,85-3,98 (m, 1H), 4,26 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,37-4,46 (m, 1H), 4,52-4,59 (m, 1H), 4,64 (br s, 1H), 7,93 (s, 1H).

10 Etapla 2: Ácido 2-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-tiazol-4-carboxílico (3_38_3)

- 10 Una disolución de hidróxido de litio (1,26 g, 52,6 mmoles) en agua (35 ml) se añadió a una disolución de éster etílico del ácido 2-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-tiazol-4-carboxílico 3_38_2 (3,17 g, 10,5 mmoles) en tetrahidrofurano (45 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se neutralizó hasta pH 7 usando ácido clorhídrico diluido a 0°C, se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el producto deseado (2,9 g, 100% de rendimiento) como un sólido blanco.

- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,35-1,54 (m, 4H), 1,57-1,76 (m, 2H), 3,39-3,47 (m, 1H), 3,67-3,81 (m, 2H), 3,90-3,98 (m, 1H), 4,50-4,58 (m, 2H), 4,64 (br s, 1H), 7,85 (s, 1H).

- 20 Etapla 3: Amida del ácido 2-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-tiazol-4-carboxílico (3_38_4)

- 25 Se añadió trietilamina (TEA, 1,22 g, 12,07 mmoles) a una disolución de ácido 2-(2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi)-tiazol-4-carboxílico 3_38_3 (3,0 g, 11,0 mmoles) en tetrahidrofurano (60 ml), seguido de clorofornato de etilo (1,31 g, 12,07 mmoles) lentamente a -10°C. Tras agitar a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se añadió lentamente se hidróxido de amonio concentrado (0,80 g, 13,17 mmoles) a la mezcla de reacción a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el producto deseado (1,76 g, 59% de rendimiento) como un sólido blanco.

- 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,33-1,53 (m, 4H), 1,55-1,79 (m, 2H), 3,38-3,51 (m, 1H), 3,66-3,82 (m, 2H), 3,87-4,00 (m, 1H), 4,43-4,74 (m, 3H), 7,44-7,57 (m, 2H), 7,62 (s, 1H).

- 35 MS (ES⁺) m/z: [M+H]⁺ calc. para C₁₁H₁₇N₂O₄S: 273,33. Encontrado: 273,24.

Etapla 4: 2-[2-(Tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-tiazol-4-carbonitrilo (3_38_5)

- 40 Se añadió trietilamina (TEA, 7,625 g, 75,3 mmoles) a una disolución de amida del ácido 2-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-tiazol-4-carboxílico 3_38_4 (1,71 g, 6,28 mmoles) en diclorometano (50 ml) a 0°C. Se añadió lentamente oxiclورو de fósforo (2,407 g, 15,70 mmoles) a la mezcla de reacción a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se paralizó con agua con hielo (20 ml), se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante columna en gel de sílice para dar el producto deseado (1,42 g, 88,9%) como un sólido blanco.

- 45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,38-1,55 (m, 4H), 1,57-1,79 (m, 2H), 3,38-3,51 (m, 1H), 3,67-3,79 (m, 2H), 3,87-4,00 (m, 1H), 4,49-4,71 (m, 3H), 8,25 (s, 1H).

- 50 MS (ES⁺) m/z: [M+H]⁺ calc. para C₁₁H₁₅N₂O₃S: 255,31. Encontrado: 255,20.

Etapla 5: Éster 2-hidroxi-etílico del ácido 2-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-tiazol-4-carboximídico (3_38_6)

- 55 Se añadió sodio (0,036 g, 1,56 mmoles) a un matraz que contiene etilenglicol (1,33 g, 5,23 mmoles) a temperatura ambiente. Después de que se consumió todo el sodio, se añadió 2-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-tiazol-4-carbonitrilo 3_38_5 (1,33 g, 5,23 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se neutralizó hasta pH 7 usando ácido acético y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con salmuera, se secó y se concentró para producir el producto deseado (1,52 g, 92% de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó sin purificación.

- 60 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,35-1,53 (m, 4H), 1,58-1,76 (m, 2H), 3,41-3,48 (m, 1H), 3,66-3,79 (m, 4H), 3,89-3,98 (m, 1H), 4,19 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,54-4,61 (m, 3H), 4,64 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 8,31 (br s, 1H).

- MS (ES⁺) m/z: [M+H]⁺ calc. para C₁₃H₂₁N₁O₅S: 317,38. Encontrado: 317,27.

- 65 Etapla 6: 2-[2-(Tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-tiazol-4-carboxamidina (3_38_7)

Se añadió cloruro de amonio (0,302 g, 5,65 mmoles) a una mezcla de éster 2-hidroxi-etílico del ácido 2-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etoxi]-tiazol-4-carboximídico 3_38_6 (1,49 g, 4,71 mmoles) en metanol (40 ml), y la mezcla se puso a reflujo durante 6,5 horas y se concentró hasta sequedad para producir el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna, para dar el producto deseado (1,35 g, 100%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,44 (m, 4H), 1,54-1,79 (m, 2H), 3,38-3,48 (m, H), 3,66-3,80 (m, H), 3,85-4,00 (m, 1H), 4,54-4,73 (m, 3H), 8,39 (s, 1H), 9,20 (br s, 4H).

MS (ES⁺) m/z: [M+H]⁺ calc. para C₁₁H₁₈N₃O₃S: 272,34. Encontrado: 272,23.

Etapas 7: Sal del ácido clorhídrico de 2-(2-hidroxi-etoxi)-tiazol-4-carboxamidina (3_38_8)

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,1 ml) a una mezcla de 2-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etoxi]-tiazol-4-carboxamidina 3_38_7 (1,25 g, 4,61 mmoles) en metanol (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró hasta sequedad para producir el compuesto 3_38_8 como producto bruto (0,92 g, 91% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3,67-3,77 (m, 2H), 4,43-4,53 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 9,14 (s, H), 9,24 (s, 2H).

MS (ES⁺) m/z: [M+H]⁺ calc. para C₆H₁₀N₃O₂S: 188,22. Encontrado: 188,20.

Etapas 8: Éster terc-butílico del ácido {[2-(2-hidroxi-etoxi)-tiazol-4-il]-imino-metil}-carbámico (3_38_9)

Una disolución saturada de bicarbonato de sodio (15 ml) y una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (BOC₂O, 1,346 g, 6,17 mmoles) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadieron a una disolución de ácido 2-(2-hidroxi-etoxi)-tiazol-4-carboxamidinclorhídrico 3_38_8 (0,92 g, 4,11 mmoles) en agua (5 ml) a temperatura ambiente. Tras agitar a temperatura ambiente toda la noche, la mezcla resultante se concentró, y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna para dar el producto deseado (0,68 g, 58% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,42 (s, 9H), 3,65-3,78 (m, 2H), 4,47 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 4,96 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,32 (br s, 1H), 9,09 (br s, 1H).

MS (ES⁺) m/z: [M+H]⁺ calc. para C₁₁H₁₈N₃O₄S: 288,34. Encontrado: 288,20.

Etapas 9: Éster terc-butílico del ácido {[2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-iloxi)-etoxi]-tiazol-4-il]-imino-metil}-carbámico (3_38_10)

Se añadieron *N*-hidroxifitalimida (0,393 g, 2,41 mmoles) y trietilfosfina (0,690 g, 2,63 mmoles) a una disolución de éster terc-butílico del ácido {[2-(2-hidroxi-etoxi)-tiazol-4-il]-imino-metil}-carbámico 3_38_9 (0,63 g, 2,19 mmoles) en tetrahydrofurano anhidro (40 ml) a temperatura ambiente. Una disolución de azodicarboxilato de dietilo (DEAD, 0,458 g, 2,63 mmoles) en tetrahydrofurano (20 ml) se añadió gota a gota a la disolución resultante a 20°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Tras evaporar el tetrahydrofurano, el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna para dar el producto deseado (1,02 g, 100% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,41 (s, 9 H), 4,53-4,65 (m, 2 H), 4,70-4,83 (m, 2 H), 7,81 (s, 1 H), 7,85 (s, 4 H).

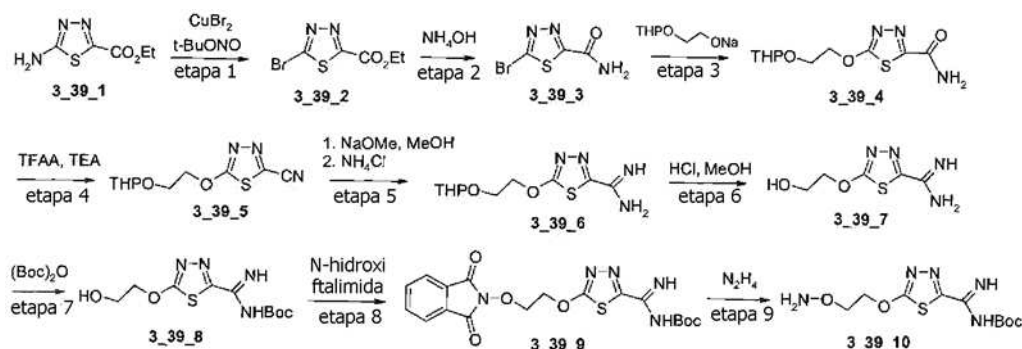
MS (ES⁺) m/z: [M+H]⁺ calc. para C₁₉H₂₁N₄O₆S: 433,46. Encontrado: 433,34.

Etapas 10: 3.38. {[2-[2-(Aminooxi)etoxi]-1,3-tiazol-4-il](imino)metil]carbamato de terc-butilo (3_38_11)

Se añadió monohidrato de hidrazina (0,127 g, 2,54 mmoles) a una disolución de éster terc-butílico del ácido {[2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-iloxi)-etoxi]-tiazol-4-il]-imino-metil}-carbámico 3_38_10 (1,0 g, 2,31 mmoles) en etanol anhidro (15 ml) y tetrahydrofurano (10 ml) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Tras concentrar, el residuo se agitó con acetato de etilo/hexanos (2:1, 20 ml) y se filtró. El filtrado se concentró para producir el producto deseado (0,6 g, 86% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,42 (s, 9H), 3,78-3,89 (m, 2H), 4,57-4,64 (m, 2H), 6,12 (s, 2H), 7,79 (s, 1H), 8,36 (br s, 1H), 9,09 (br s, 1H).

3.39 [5-[2-(Aminooxi)etoxi]-1,3,4-tiadiazol-2-il](imino)metil]-carbamato de terc-butilo

5 Etapla 1: Éster etílico del ácido 5-bromo-[1.3.4]tiadiazol-2-carboxílico (3_39_2)

Se añadió CuBr₂ (18,06 g, 80,1 mmoles) a una suspensión de éster etílico del ácido 5-amino-[1.3.4]tiadiazol-2-carboxílico 3_39_1 (7 g, 40,5 mmoles) en 150 ml de acetonitrilo, la mezcla se agitó durante 15 min., se añadió t-BuONO (9,6 ml, 80,1 mmoles) durante 20 min., y la mezcla se calentó a 60°C durante 0,5 h. Se añadieron agua y acetato de etilo, la mezcla se agitó hasta que el color oscuro desapareció y se filtró a través de celita, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto 3_39_2 (7,56 g, 79% de rendimiento) como un sólido amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,32 (t, J = 7,14 Hz, 3 H), 4,41 (q, J = 7,30 Hz, 2 H);

Etapla 2: Amida del ácido 5-bromo-[1.3.4]tiadiazol-2-carboxílico (3_39_3)

Se añadió NH₄OH (disolución ac. al 50%, 6,45 ml) a una disolución del compuesto 3_39_2 (7,56 g, 31,8 moles) en 70 ml de tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró para dar un sólido, que se trituró con éter, se filtró, y se secó para dar el compuesto 3_39_3 (6,5 g, 98% de rendimiento) como un sólido amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8,26 (br. s., 1 H), 8,64 (br. s., 1 H).

25 Etapla 3: Amida del ácido 5-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-[1.3.4]tiadiazol-2-carboxílico (3_39_4)

Se añadió NaH (1,6 g, 40,2 mmoles) a una disolución del compuesto 3_39_3 (4,16 g, 20,1 mmoles) en 20 ml de *N,N*-dimetilformamida, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió 2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etanol (3,81 ml, 26,1 mmoles), y la mezcla se calentó a 50-60°C durante 3 h, se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto 3_39_4 (2,15 g, 40% de rendimiento) como una goma.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,45-1,70 (m, 4 H), 1,69-1,92 (m, 2 H), 3,54 (m, 1 H), 3,79-3,94 (m, 2 H), 4,05-4,15 (m, 1 H), 4,68 (t, J = 3,49 Hz, 1 H), 4,77 (dt, J = 6,03, 3,01 Hz, 2 H), 5,90 (br. s., 1 H), 7,08 (br. s., 1 H).

Etapla 4: 5-[2-(Tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-[1.3.4]tiadiazol-2-carbonitrilo (3_39_5)

Se añadió anhídrido trifluoroacético (TFAA, 1,13 ml, 8,46 mmoles) a una disolución del compuesto 3_39_4 (2,1 g, 7,69 mmoles) y trietilamina (TEA, 1,13 ml, 8,64 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0°C, y la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. Se añadieron 0,4 ml adicionales de anhídrido trifluoroacético y 3 ml de trietilamina, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto 3_39_5 (1,3 g, 68% de rendimiento) como un aceite amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,48-1,66 (m, 4 H), 1,68-1,88 (m, 2 H), 3,55 (t, J = 5,39 Hz, 1 H), 3,81-3,91 (m, 2 H), 4,06-4,17 (m, 1 H), 4,67 (t, J = 2,86 Hz, 1 H), 4,78-4,93 (m, 2 H).

50 Etapla 5: 5-[2-(Tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-[1.3.4]tiadiazol-2-carboxamida (3_39_6)

Se añadió NaOMe (0,08 g, 1,5 mmoles) a una disolución del compuesto 3_39_5 (0,77 g, 3,02 mmoles) en 15 ml de MeOH seco, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadió NH₄Cl (7,6 g, 30,1 mmoles), y la mezcla de reacción se puso a reflujo durante 20 h, se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una

disolución saturada de bicarbonato de sodio y con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró para dar el compuesto 3_39_6 (0,41 g 50% de rendimiento) como una goma marrón.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ con una gota de ácido trifluoroacético): δ = 1,32-1,52 (m, 4 H), 1,53-1,72 (m, 2 H), 3,42 (m, 1 H), 3,67-3,87 (m, 2 H), 3,93-4,04 (m, 1 H), 4,59-4,69 (m, 1 H), 4,75 (m, 2 H), 9,66 (br. s., 2 H), 9,87 (br. s., 2 H).

Etapas 6: 5-(2-Hidroxi-etoxi)-[1.3.4]tiadiazol-2-carboxamida (3_39_7)

Se añadieron 3 ml de HCl 1N a una disolución del compuesto 3_39_6 (0,41 g, 1,5 mmoles) en 15 ml de MeOH a 0°C , y la mezcla se agitó a 20°C durante 2 h, se concentró y se liofilizó para dar el compuesto 3_39_7 bruto (0,51 g, >100% de rendimiento) como un sólido, que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ con una gota de ácido trifluoroacético): δ = 3,77 (d, J = 4,12 Hz, 2 H), 4,59 (t, J = 4,44 Hz, 2 H), 9,64 (br. s., 2 H), 9,88 (br. s., 2 H).

Etapas 7: Éster terc-butílico del ácido {[5-(2-hidroxi-etoxi)-[1.3.4]tiadiazol-2-il]-imino-metil}-carbámico (3_39_8)

Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (Boc_2O , 0,5 g, 2,25 mmoles) a una disolución del compuesto 3_39_7 (0,5 g bruto, según se obtuvo anteriormente) en 3 ml de una disolución saturada de bicarbonato de sodio, 5 ml de dioxano y 2,5 ml de agua, y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró para dar el compuesto 3_39_8 (0,3 g, 69% de rendimiento a lo largo de etapas) como un aceite marrón.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1,42 (s, 9 H), 3,75 (d, J = 4,12 Hz, 2 H), 4,52 (d, J = 4,12 Hz, 2 H), 5,06 (s, 1 H).

Etapas 8: Éster terc-butílico del ácido {[5-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-iloxi)-etoxi]-[1.3.4]tiadiazol-2-il]-imino-metil}-carbámico (3_39_9)

Se añadieron trifenilfosfina (0,37 g, 1,5 mmoles) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,3 ml, 1,5 mmoles) a una disolución del compuesto 3_39_8 (0,3 g, 1 mmol) y *N*-hidroxifalimida (0,17 g, 1 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano, a 0°C , y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto 3_39_9 (0,4 g, 92% de rendimiento).

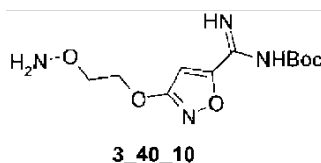
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,55 (s, 9 H), 4,55-4,67 (m, 2 H), 4,88-5,00 (m, 2 H), 7,70-7,91 (m, 4 H).

Etapas 9: {[5-[2-(Aminooxi)etoxi]-1,3,4-tiadiazol-2-il]}(imino)metil]carbamato de terc-butilo (3_39_10)

Se añadió hidrato de hidrazina (0,1 ml, 2 mmoles) a una suspensión del compuesto 3_39_9 (1,5 g, 2 mmoles) en 6 ml de EtOH, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El sólido se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró para dar un residuo. El residuo se disolvió en diclorometano, se filtró para eliminar el sólido, y el filtrado se concentró para dar el compuesto 3_39_10 (0,43 g, 71% de rendimiento) como un aceite.

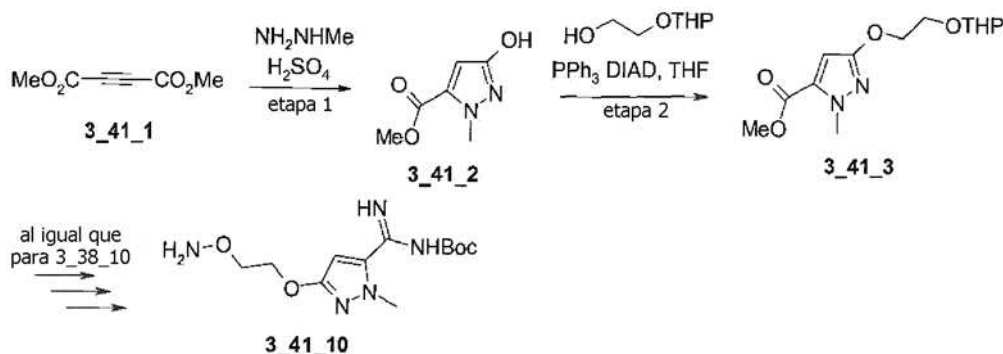
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,54 (s, 9 H), 4,04 (d, J = 4,44 Hz, 2 H), 4,79 (d, J = 4,12 Hz, 2 H), 6,34 (br. s., 2 H).

3.40 {[3-[2-(Aminooxi)etoxi]-1,2-oxazol-5-il]}(imino)metil]carbamato de terc-butilo



El compuesto 3_40_10 se preparó siguiendo el procedimiento según se describió en 3.38, pero usando 3-bromo-isoxazol-5-carboxilato de etilo en vez de 2-bromo-tiazol-4-carboxilato de etilo 3_38_1.

3.41 [[3-[2-(Aminooxi)etoxi]-1-metil-1H-pirazol-5-il](imino)metil]-carbamato de terc-butilo



5 Etapa 1: 3-Hidroxi-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (3_41_2)

Se añadió trietilamina (66 ml, 474,4 mmoles) a una disolución de sal del ácido sulfúrico de metilhidrazina (30,4 g, 211 mmoles) en agua (150 ml) y metanol (300 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente, se añadió éster dimetilico del ácido but-2-indioico (30 g, 211 mmoles), y la mezcla se agitó durante 18 horas a 70°C. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante dos días, y el sólido se recogió mediante filtración y se secó para dar 12 g del compuesto deseado. El filtrado se concentró, se trató con hielo, y el sólido se recogió mediante filtración, y se secó para dar otros 5 g de el compuesto 3_41_2 deseado (17 g, 52% de rendimiento) como un sólido amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3,79 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,01 (s, 1H), 10,05 (s, 1H).

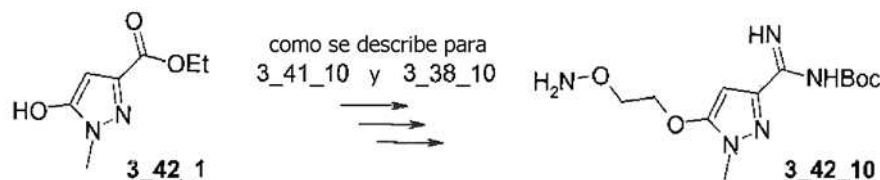
Etapa 2: Éster etílico del ácido 2-metil-5-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etoxi]-2H-pirazol-3-carboxílico (3_41_3)

Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 41,6 ml, 205,8 mmoles) a una disolución de 3_41_2 (10,7 g, 68,6 mmoles), 2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etanol (17 ml, 102,9 mmoles) y trifenilfosfina (53,9 g, 205,8 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 horas, se añadieron más 2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etanol (3,75 ml), trifenilfosfina (5,3 g) y azodicarboxilato de diisopropilo (3 ml), y la mezcla de reacción se puso a reflujo durante 16 horas, se concentró y se trató con éter dietílico y hexanos (2:3, 500 ml) para dar un precipitado, que se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto 3_41_3 (26,6 g, >100% de rendimiento, contaminado con azodicarboxilato de diisopropilo) como un aceite amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,45-1,90 (m, 6H), 3,52 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,79-3,92 (m, 5H), 3,95-4,10 (m, 5H), 4,31 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 4,69 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H).

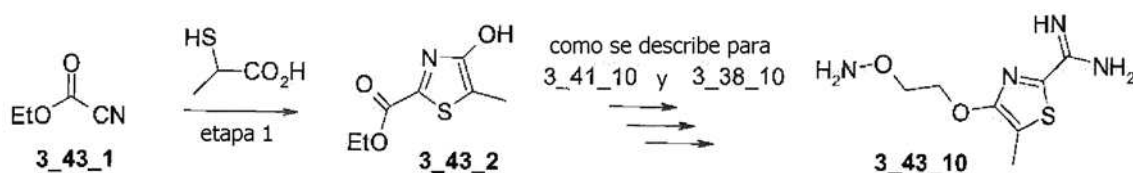
Siguiendo el procedimiento según se describió en 3.38, el intermedio 3_41_3 se convirtió en el compuesto 3_41_10.

3.42 [[5-[2-(Aminooxi)etoxi]-1-metil-1H-pirazol-3-il](imino)metil]-carbamato de terc-butilo



El compuesto 3_42_10 se preparó usando 5-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo 3_42_1 (documento EP 1990336, 2008) como el material de partida y siguiendo las condiciones descritas en 3.41 y 3.38.

3.43 4-[2-(Aminooxi)etoxi]-5-metil-1,3-tiazol-2-carboximidamida

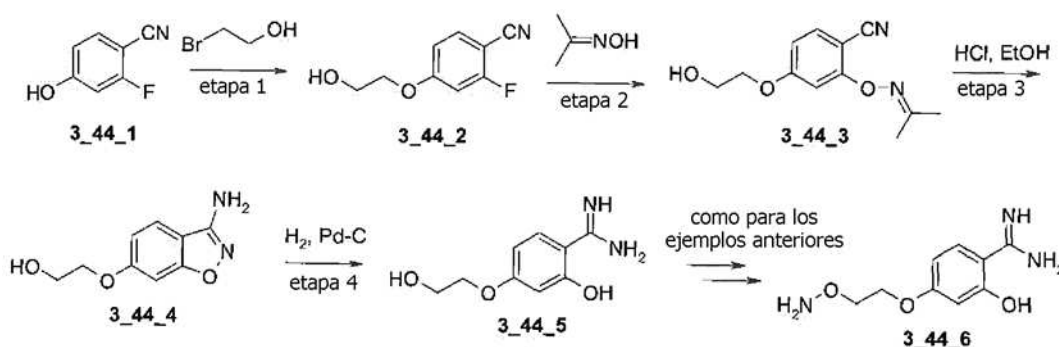


Etapas 1: Éster etílico del ácido 5-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (3_43_2)

Se añadió lentamente piridina (2 ml) a una mezcla de ácido 2-mercaptopropiónico (10 g, 94 mmoles) y éster etílico del ácido nitriloacético 3_43_1 (8,77 g, 94 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 1 hora y después se calentó a 100°C durante 2 horas. Tras enfriar, se añadió etanol (100 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora para dar una suspensión, que se recogió mediante filtración, se lavó con éter dietílico, y se secó para dar el compuesto 3_43_2 (104 g, 60% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,27 (td, J = 7,2, 1,9 Hz, 3H), 2,23 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 4,29 (dd, J = 7,0, 1,9 Hz, 2H).

Siguiendo las condiciones como se describieron en 3.41 y 3.38, el intermedio 3_43_2 se convirtió en el compuesto 3_43_10.

3.44 4-[2-(Aminooxi)etoxi]-2-hidroxibencenocarboximidamidaEtapas 1: 2-Fluoro-4-(2-hidroxi-etoxi)-benzonitrilo (3_44_2)

Se añadió carbonato de potasio anhidro (10,0 g, 72,4 mmoles) a una disolución de 2-fluoro-4-hidroxi-benzonitrilo 3_44_1 (5,0 g, 36,5 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se añadió 2-bromoetanol (13,5 g, 7,7 ml, 108,0 mmoles) gota a gota durante 15 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La TLC mostró que la reacción estaba incompleta. Se añadió más 2-bromoetanol (3 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante otro día, se vertió en agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, con agua y con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto 3_44_2 (5,0 g, 76% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3,99-4,01 (m, 2H), 4,02-4,14 (m, 2H), 6,73-6,81 (m, 2H), 7,51-7,55 (m, 12H).

Etapas 2 y 3: 2-(3-Amino-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-etanol (3_44_4)

Se añadió terc-butoxido de potasio (6,5 g, 58,0 mmoles) en porciones a una disolución de oxima de acetona (4,2 g, 58,05 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se añadió gota a gota una disolución del compuesto 3_44_2 (5,0 g, 27,6 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en una disolución saturada de cloruro de amonio (600 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar el intermedio 3_44_3 bruto (5,3 g, aceite amarillo). El intermedio 3_44_3 se disolvió en etanol (100 ml) y en disolución 2N de ácido clorhídrico (100 ml) y se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml), y se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 3_44_4 (1,9 g, 35% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN ¹H (MeOH-*d*₄, 400 MHz): δ = 3,90 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 6,87-6,93 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

Etapas 4: 2-Hidroxi-4-(2-hidroxi-etoxi)-benzamidina (3_44_5)

Se añadió paladio sobre carbón (5% húmedo, 1,5 g, ~50% de agua) a una disolución del compuesto 3_44_4 (1,9 g, 7,7 mmoles) en metanol (100 ml), y la mezcla se hidrogenó a 1 atmósfera con un balón durante 31 horas. La TLC

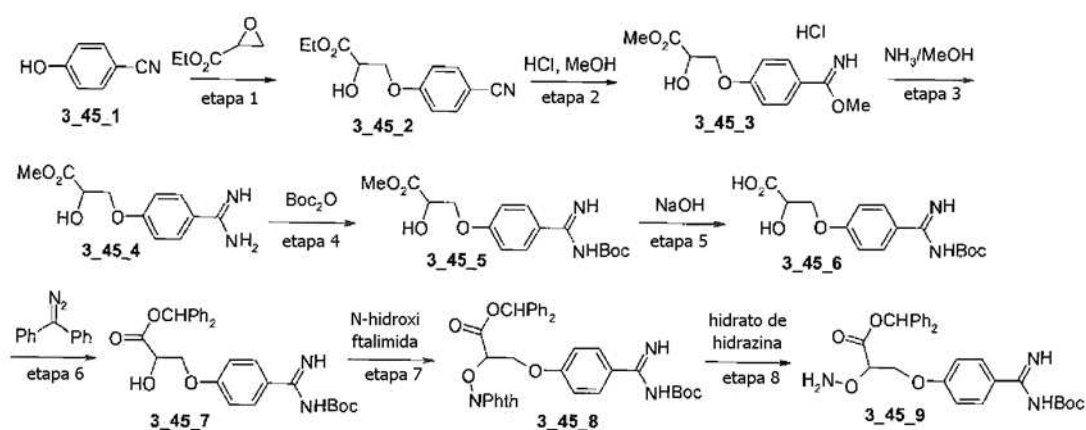
mostró la terminación de la reacción. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de un lecho de celita y se lavó con metanol (2 x 10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto 3_44_5 (1,4 g, 73% de rendimiento) como un sólido blancuzco que se usó sin purificación adicional.

- 5 RMN ¹H (MeOH-*d*₄, 400 MHz): δ = $\square$ 3,84 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 6,14-6,19 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

MS: m/z (ES⁺,%) 197 (M⁺⁺H, 100).

- 10 Siguiendo las condiciones descritas en los ejemplos anteriores, el intermedio 3_44_5 se convirtió, vía una reacción de Mitsunobu con *N*-hidroxifalimida y desprotección consecutiva de ftalimida, en el compuesto 3_44_6.

3.45 2-(Aminooxi)-3-[4-[N-(terc-butoxicarbonil)carbamimidoil]-fenoxi]propanoato de difenilmetilo



15

Etapas 1: Éster etílico del ácido 3-(4-ciano-fenoxi)-2-hidroxi-propiónico (3_45_2)

- 20 Se añadieron carbonato de potasio (10,705 g, 77,5 mmoles), perclorato de litio (5,497 g, 51,7 mmoles) y 2,3-epoxipropanoato de etilo (3,0 g, 25,8 mmoles) a una disolución de 4-hidroxibenzonitrilo 3_45_1 (12,31 g, 0,103 mmoles) en acetonitrilo (100 ml). Tras poner a refluxo durante 4 horas, la mezcla resultante se enfrió y se filtró. El filtrado se diluyó con agua con hielo y se neutralizó hasta pH 7 usando ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto 3_45_2 deseado (2,92 g, 48% de rendimiento).

25

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,18 (t, J = 1,7 Hz, 3H), 4,03-4,19 (m, 2H), 4,25 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 4,38-4,51 (m, 1H), 5,89 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

- 30 MS (ES⁺) m/z: [M+H]⁺ calc. para C₁₂H₁₄NO₄: 236,24. Encontrado: 236,16.

Etapas 2: Sal del ácido clorhídrico del éster metílico del ácido 2-hidroxi-3-(4-metoxycarbonimidoil-fenoxi)-propiónico (3_45_3)

- 35 Se introdujo cloruro de hidrógeno gaseoso en una disolución de éster etílico del ácido 3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-propiónico 3_45_2 (2,10 g, 8,93 mmoles) en metanol anhidro (70 ml) a 0°C durante 10 minutos, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Tras concentrar, el residuo se agitó con éter dietílico (20 ml) durante 0,5 horas, y el precipitado se recogió y se secó para dar el producto deseado (2,43 g, 94% de rendimiento) como un sólido blanco.

40

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3,66 (s, 3H), 4,24 (s, 3H), 4,27-4,30 (m, 2H), 4,48 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 8,09 (d, J = 9,1 Hz, 2H).

Etapas 3: Éster metílico del ácido 3-(4-carbamimidoil-fenoxi)-2-hidroxi-propiónico (3_45_4)

45

Se añadió amoníaco (7N en metanol, 3,0 ml, 20,97 mmoles) a una mezcla de sal del ácido clorhídrico del éster metílico del ácido 2-hidroxi-3-(4-metoxycarbonimidoil-fenoxi)-propiónico 3_45_3 (2,43 g, 8,39 mmoles) en metanol anhidro (30 ml) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad para dar el producto del compuesto 3_45_4 bruto (2,39 g, >100% de rendimiento) como un sólido blanco que se usó sin purificación.

50

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3,65 (s, 3H), 4,22-4,31 (m, 2H), 4,47 (q, J = 4,7 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 9,16 (br. s., 3H).

MS (ES $^+$) m/z: [M+H] $^+$ calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$: 239,25. Encontrado: 239,23.

Etapa 4: Éster metílico del ácido 3-[4-(terc-butoxicarbonilamino-imino-metil)-fenoxi]-2-hidroxi-propiónico (3_45_5)

Una disolución saturada de carbonato de sodio (10 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (BOC_2O , 2,197 g, 10,07 mmoles) se añadieron a una disolución de éster metílico del ácido 3-(4-carbamimidoil-fenoxi)-2-hidroxi-propiónico 3_45_4 (2,35 g, material bruto procedente de la etapa anterior, 8,39 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml) a temperatura ambiente. Tras agitar a temperatura ambiente durante 3,5 horas, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el producto deseado (2,0 g, 66% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,42 (s, 9H), 3,66 (s, 3H), 4,14-4,25 (m, 2H), 4,45 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

Etapa 5: Ácido 3-[4-(terc-butoxicarbonilamino-imino-metil)-fenoxi]-2-hidroxi-propiónico (3_45_6)

Una disolución de hidróxido de sodio (0,189 g, 4,73 mmoles) en agua (4 ml) se añadió a una disolución de éster metílico del ácido 3-[4-(terc-butoxicarbonilamino-imino-metil)-fenoxi]-2-hidroxi-propiónico 3_45_5 (0,8 g, 2,36 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C. Tras agitar a esta temperatura durante 15 minutos, la mezcla de reacción se neutralizó hasta pH 7 usando ácido acético y se concentró hasta sequedad para producir el producto deseado (1,12 g) como un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3,77-3,79 (m, 2H), 3,84-3,95 (m, 1H), 4,13-4,29 (m, 1H), 6,94 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,2 Hz, 2H).

MS (ES $^+$) m/z: [M+H] $^+$ calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6$: 325,34. Encontrado: 325,22.

Etapa 6: Éster benzhidrílico del ácido 3-[4-(terc-butoxicarbonilamino-imino-metil)-fenoxi]-2-hidroxi-propiónico (3_45_7)

Una disolución de diazo(difenil)metano (0,459 g, 2,36 mmoles) se añadió lentamente a una disolución de ácido 3-[4-(terc-butoxicarbonilamino-imino-metil)-fenoxi]-2-hidroxi-propiónico 3_45_6 (1,12 g, bruto, 2,36 mmoles) en metanol (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el producto deseado (0,571 g, 49% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,42 (s, 9H), 4,20-4,30 (m, 1H), 4,30-4,43 (m, 1H), 4,61 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,95 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,20-7,45 (m, 10H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

MS (ES $^+$) m/z: [M+H] $^+$ calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6$: 491,56. Encontrado: 491,23.

Etapa 7: Éster benzhidrílico del ácido 3-[4-(terc-butoxicarbonilamino-imino-metil)-fenoxi]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-iloxi)-propiónico (3_45_8)

Se añadieron N-hidroxifitalimida (0,205 g, 1,26 mmoles) y trifetilfosfina (0,359 g, 1,37 mmoles) a una disolución de éster benzhidrílico del ácido 3-[4-(terc-butoxicarbonilamino-iminometil)-fenoxi]-2-hidroxi-propiónico 3_45_7 (0,56 g, 1,14 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) a temperatura ambiente. Una disolución de azodicarboxilato de dietilo (0,238 g, 1,37 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió gota a gota a la disolución resultante a 20°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Tras evaporar el tetrahidrofurano, el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna para dar el producto deseado (0,79 g, 88% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,43 (s, 9H), 4,51-4,66 (m, 2H), 5,43 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,95 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 7,19-7,46 (m, 10H), 7,85 (s, 4H), 7,94 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,98 (br s, 2H).

MS (ES $^+$) m/z: [M+H] $^+$ calc. para $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_8$: 366,68. Encontrado: 366,34.

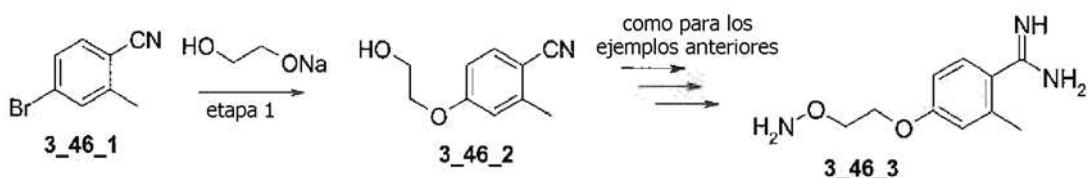
Etapa 8: 2-(aminooxi)-3-[4-[N-(terc-butoxicarbonil)carbamimidoil]-fenoxi]propanoato de difenilmetilo (3_45_9)

Se añadió monohidrato de hidrazina (0,067 g, 1,35 mmoles) a una disolución de éster benzhidrílico del ácido 3-[4-(terc-butoxicarbonilamino-imino-metil)-fenoxi]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-iloxi)-propiónico 3_45_8 (0,78 g, 1,23 mmoles) en etanol anhidro (15 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura

ambiente durante 2 horas. Tras concentrar, el residuo se agitó con diclorometano (10 ml) y se filtró. El filtrado se concentró para producir el producto deseado (0,76 g, >100% de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó sin purificación.

- 5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,42 (s, 9H), 4,28-4,46 (m, 2H), 4,60 (t, J = 4,1 Hz, 1H), 6,43 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,19-7,47 (m, 10H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,98 (br s, 2H).

3.46 4-[2-(Aminooxi)etoxi]-2-metilbencenocarboximidamida



10

Etapa 1: 4-(2-Hidroxietoxi)-2-metilbenzonitrilo (3_46_2)

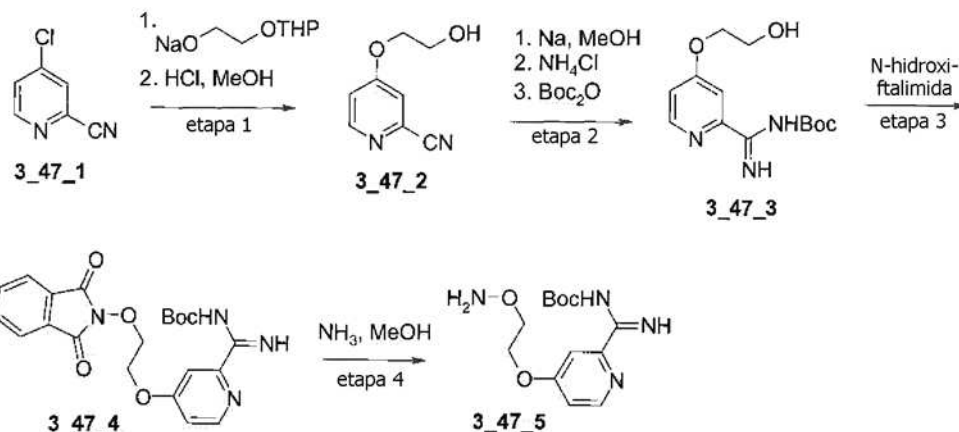
- 15 Se añadió lentamente hidruro de sodio (60%, 0,62 g, 40,8 mmoles) a etilenglicol (40 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Después se añadió 4-bromo-2-metilbenzonitrilo 3_46_1 (2,0 g, 10,2 mmoles) seguido de bromuro de cobre(I) (0,44 g, 3,06 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 2 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en agua (300 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con agua (2 x 200 ml) y con salmuera (1 x 200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto 3_46_2 (1,6 g, 88% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

20

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,51 (s, 3H), 3,94-4,04 (m, 2H), 4,07-4,15 (m, 2H), 6,74-6,87 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 1H).

- 25 El compuesto 3_46_3 se preparó usando el intermedio 3_46_2 y siguiendo las condiciones como se describieron en los ejemplos anteriores.

3.47 [4-[2-(Aminooxi)etoxi]piridin-2-il](imino)metil]carbamato de terc-butilo



30

Etapa 1: 4-(2-Hidroxietoxi)-piridin-2-carbonitrilo (3_47_2)

- 35 Se añadió 2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etanol (3,50 g, 22 mmoles) gota a gota a una suspensión enfriada (0°C) de hidruro de sodio (530 mg, 60% en aceite mineral, 21 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida. Después de que la adición estuvo terminada, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y se añadió 4-cloro-piridin-2-carbonitrilo 3_47_1 (2,77 g, 20 mmoles) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y la mezcla se paralizó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó, y se concentró. El residuo se disolvió en metanol (30 ml) y se trató con una disolución 1N de ácido clorhídrico (10 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se extrajo con acetato de etilo (150 ml), se secó, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 3_47_2 (2,04 g, 62% de rendimiento) como un sólido blanco.

40

- 45 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8,60 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,27 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 2,00 (t, 1H).

Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido {[4-(2-Hidroxietoxi)-piridin-2-il]-iminometil}carbámico (3_47_3)

Una disolución del compuesto 3_47_2 (1,0 g, 6,10 mmoles) en metanol (10 ml) se añadió a una disolución de metóxido de sodio recientemente preparada (0,28 g de sodio en metanol (10 ml) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se añadió cloruro de amonio (1,30 g, 24,4 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. Una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (Boc₂O, 4,17 g, 18,3 mmoles) se añadieron a la mezcla enfriada (0°C). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se extrajo con acetato de etilo (150 ml), se secó, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto 3_47_3 (1,53 g, 90% de rendimiento) como un aceite viscoso.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 9,40 (br s, 1H), 8,44 (d, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,30 (d, 2H), 4,00 (m, 2H), 2,00 (br s, 1H), 1,60 (s, 9H).

Etapa 3: Éster terc-butílico del ácido {[4-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-iloxi)-etoxi]-piridin-2-il]-iminometil}carbámico (3_47_4)

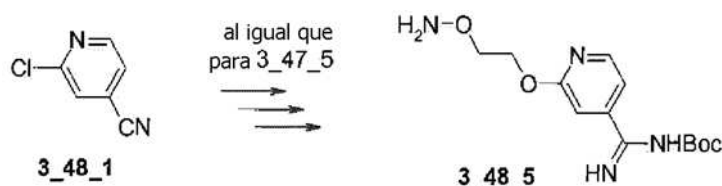
Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1,28 ml, 6,53 mmoles) a una mezcla enfriada de compuesto 3_47_3 (1,53 g, 5,44 mmoles), *N*-hidroxifitalimida (0,98 g, 5,98 mmoles) y trifenilfosfina (1,71 g, 6,53 mmoles) en tetrahidrofurano. Tras la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto 3_47_4 (1,66 g, 72% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 9,40 (br s, 1H), 8,37 (d, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,90 (m, 2H), 4,49 (m, 2H).

Etapa 4: {[4-[2-(Aminooxi)etoxi]piridin-2-il](imino)metil}carbamato de terc-butilo (3_47_5)

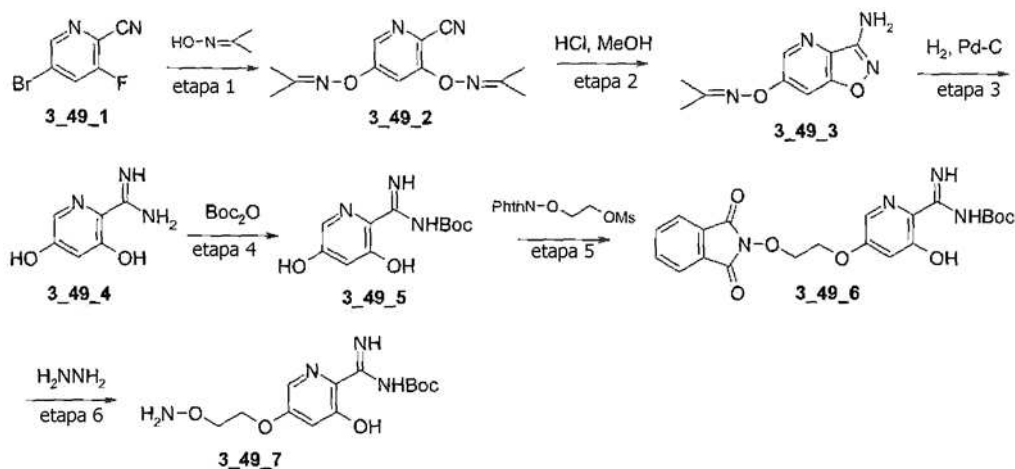
Se añadió amoníaco (2,5 ml, 2*N* en metanol) a una disolución del compuesto 3_47_4 (210 mg, 0,5 mmoles) en metanol (1 ml). La mezcla se agitó durante 16 horas, se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con diclorometano y se filtró. El filtrado se concentró para dar el compuesto 3_47_5 (160 mg, >100% de rendimiento), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 9,30 (br s, 1H), 8,40 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,40 (m, H), 4,10 (m, 2H), 1,60 (s, 9H).

3.48 [2-[2-(Aminooxi)etoxi]piridin-4-il](imino)metil}carbamato de terc-butilo

El compuesto 3_48_5 se preparó siguiendo el procedimiento como se describió en 3.47, pero usando 2-cloro-4-ciano-piridina 3_48_1 como el material de partida en vez de 4-cloro-2-ciano-piridina 3_47_1.

3.49 [(5-[2-(Aminooxi)etoxi]-3-hidroxipiridin-2-il)(imino)metil]-carbamato de terc-butilo

5 Etapa 1: 3,5-Bis-isopropilidenaminooxi-piridin-2-carbonitrilo (3_49_2)

Se añadió hidruro de sodio (0,875 g, 21,89 mmoles, 60% en aceite mineral) a una disolución de oxima de acetona (1,60 g, 9,95 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió a 0°C una disolución de 5-bromo-3-fluoro-piridin-2-carbonitrilo 3_49_1 (2,0 g, 9,95 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Tras eliminar la mayor parte de la *N,N*-dimetilformamida, la mezcla se enfrió hasta 0°C, y se añadió agua (40 ml), y la mezcla se agitó durante 0,5 horas. El precipitado blanco se recogió, se lavó con agua fría y se secó para dar el producto deseado (2,55 g, 100% de rendimiento) como un sólido blanco.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,05 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 7,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,3 Hz, 1H).

MS (ES⁺) m/z: [M+H]⁺ calc. para C₁₂H₁₅N₄O₂: 247,27. Encontrado: 247,12.

20 Etapa 2: O-(3-amino-isoxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-oxima de propan-2-ona (3_49_3)

Se añadió ácido clorhídrico conc. (1:1, 32 ml) a una mezcla de 3,5-bis-isopropilidenaminooxi-piridin-2-carbonitrilo 3_49_2 (4,8 g, 19,49 mmoles) en metanol (80 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 4 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, el precipitado blanco se recogió, se lavó con agua, y se secó para dar el producto deseado (3,50 g, 87% de rendimiento) como un sólido blanco.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,01-2,04 (m, 3H), 2,06-2,09 (m, 3H), 6,42 (s, 2H), 7,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

30 MS (ES⁺) m/z: [M+H]⁺ calc. para C₉H₁₁N₄O₂: 207,21. Encontrado: 207,11.

Etapa 3: 3,5-Dihidroxi-piridin-2-carboxamidina (3_49_4)

35 Se añadió paladio sobre carbono (2,0 g, 10% en peso, húmedo) a una disolución de O-(3-amino-isoxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-oxima de propan-2-ona 3_49_3 (3,67 g, 17,80 mmoles) en tetrahydrofurano anhidro (30 ml), metanol (30 ml) y *N,N*-dimetilformamida (150 ml), y la mezcla resultante se hidrogenó a 1 atmósfera a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró hasta sequedad para producir el compuesto 3_49_4 bruto (4,08 g, >100% de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,53 (br s, 2H).

MS (ES⁺) m/z: [M+H]⁺ calc. para C₆H₈N₃O₂: 154,14. Encontrado: 154,15.

45 Etapa 4: Éster terc-butílico del ácido [(3,5-dihidroxi-piridin-2-il)-imino-metil]-carbámico (3_49_5)

Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (Boc₂O, 5,826 g, 26,70 mmoles) a una suspensión de 3,5-dihidroxi-piridin-2-carboxamidina 3_49_4 (4,08 g, 17,8 mmoles), en metanol (40 ml) y tetrahydrofurano (60 ml) seguido de carbonato de sodio (3,77 g, 35,61 mmoles) en agua (20 ml) a temperatura ambiente. Tras agitar a temperatura ambiente toda la noche, la mezcla resultante se filtró, y el filtrado se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se lavó

con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y con salmuera, se secó y se concentró para dar el producto deseado (2,90 g, 64% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,48 (s, 9H), 6,55 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,85 (br s, 2H).

MS (ES^+) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4$: 252,26. Encontrado: 252,19.

Etapas 5: Éster terc-butílico del ácido ([5-[2-(2,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-iloxi)-etoxi]-3-hidroxi-piridin-2-il]-imino-metil)-carbámico (3_49_6)

Se añadió trietilamina (1,465 g, 14,47 mmoles) a una disolución de *N*-(2-hidroxietoxi)ftalimida (2,0 g, 9,65 mmoles) en diclorometano (20 ml) a 0°C. Se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (1,657 g, 14,47 mmoles) a la mezcla de reacción a 0°C. Tras agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad para dar éster 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-iloxi)-etílico del ácido metanosulfónico (2,46 g, 89% de rendimiento) como un sólido blanco.

Se añadió carbonato de potasio (0,994 g, 7,19 mmoles) a una disolución de éster terc-butílico del ácido [(3,5-dihidroxi-piridin-2-il)-imino-metil]-carbámico 3_49_5 (0,911 g, 3,60 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml). Tras agitar a 60°C durante 15 minutos, se añadió lentamente a 60°C una disolución de éster 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-iloxi)-etílico del ácido metanosulfónico (1,026 g, 3,60 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 4 horas antes de neutralizarla hasta pH 7 usando ácido clorhídrico diluido y se diluyó con agua fría. El precipitado se recogió y se purificó mediante cromatografía en columna para dar el producto deseado (0,243 g, 15% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,49 (s, 9H), 4,39 (br s, 2H), 4,44-4,57 (m, 2H), 6,76 (br s, 1H), 7,67 (br s, 1H), 7,87 (s, 4H), 9,03 (br s, 2H).

MS (ES^+) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_7$: 443,43. Encontrado: 443,11.

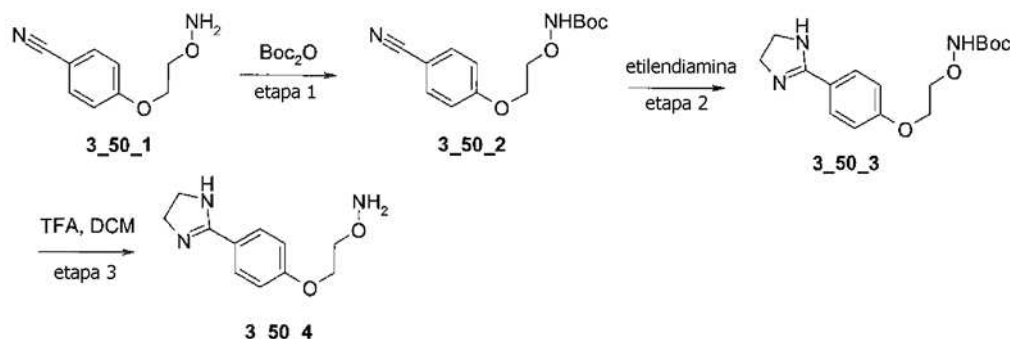
Etapas 6: [(5-[2-(Aminooxi)etoxi]-3-hidroxipiridin-2-il)(imino)metil]carbamato de terc-butilo (3_49_7)

Se añadió lentamente monohidrato de hidrazina (0,0445 g, 0,890 mmoles) a una disolución de éster terc-butílico del ácido [(5-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-iloxi)-etoxi]-3-hidroxi-piridin-2-il)-imino-metil]-carbámico 3_49_6 (0,358 g, 0,809 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml) y etanol (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró. El sólido resultante se agitó con diclorometano (25 ml) durante 15 minutos y se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto deseado (0,320 g, >100% de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,49 (s, 9H), 3,77-3,91 (m, 2H), 4,10-4,26 (m, 2H), 6,12 (s, 2H), 6,79 (br s, 1H), 7,80 (br s, 1H).

MS (ES^+) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_5$: 313,33. Encontrado: 313,13.

3.50 2-[4-[2-(Aminooxi)etoxi]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol



Etapas 1: [2-(4-Cianofenoxi)etoxi]carbamato de terc-butilo (3_50_2)

Una mezcla de 4-[2-(aminooxi)etoxi]benzonitrilo 3_50_1 (5,0 g, 28,0 mmoles), dicarbonato de di-terc-butilo (Boc_2O , 6,1 g, 28,0 mmoles) y trietilamina (2,8 g, 28,0 mmoles) en diclorometano (300 ml) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó, y el residuo se suspendió en éter (200 ml). El precipitado blanco resultante se recogió para obtener el compuesto 3_50_2 (7,1 g, 91% de rendimiento).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,36 (s, 9H), 4,02 (dd, J = 5,2, 3,0 Hz, 2H), 4,21 (dd, J = 5,2, 3,3 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 10,08 (br s, 1 H)

MS (ES $^+$) m/z: [M+H] $^+$ calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$: 279,13; encontrado: 279,12.

Etapas 2: {2-[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)fenoxi]etoxi}carbamato de terc-butilo (3_50_3)

Se añadió hidrosulfuro de sodio (0,16 g, 2,16 mmoles) a una suspensión de [2-(4-cianofenoxi)etoxi]carbamato de terc-butilo 3_50_2 (6,0 g, 21,6 mmoles) y etilendiamina (20 ml). La mezcla resultante se calentó a 120°C durante 2 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en hielo picado para formar un sólido blanco. El sólido se recogió y se secó a vacío para obtener el compuesto 3_50_3 (3,8 g, 55%) como un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,14-1,67 (m, 9H), 3,55 (s, 4H), 3,91-4,10 (m, 2H), 4,08-4,29 (m, 2H), 6,79-7,09 (m, 3H), 7,54-7,87 (m, 3H)

MS (ES $^+$) m/z: [M+H] $^+$ calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4$: 322,18; encontrado: 322,15

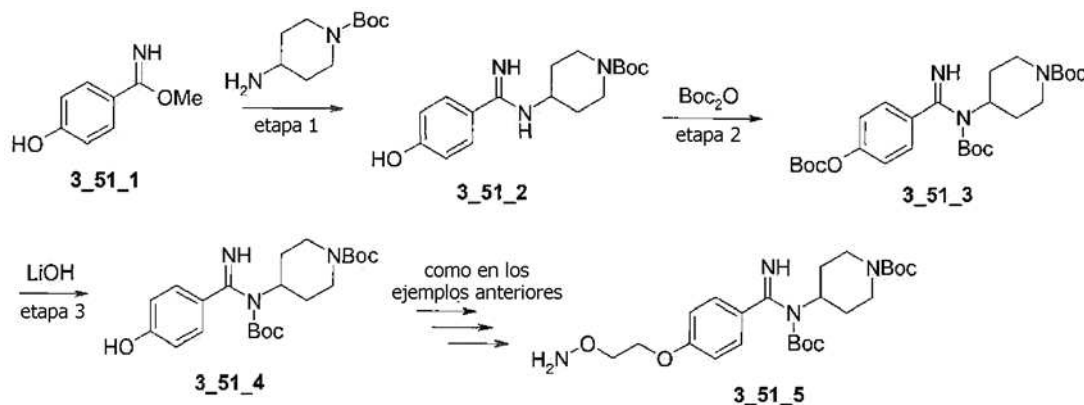
Etapas 3: 2-[4-[2-(Aminooxi)etoxi]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol (3_50_4)

Una disolución de {2-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenoxi]etoxi}carbamato de terc-butilo 3_50_3 (3,8 g, 12,0 mmoles) en diclorometano (50 ml) se trató con ácido trifluoroacético (TFA, 3,8 ml). La disolución resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente, se evaporó para eliminar el ácido trifluoroacético en exceso y se diluyó con diclorometano (200 ml). La disolución se lavó con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio (10 ml), se secó y se evaporó para obtener el compuesto 3_50_4 (2,17 g, 81% de rendimiento) como una goma.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3,69 (s, 4H), 3,77-3,94 (m, 2H), 4,10-4,30 (m, 2H), 6,11 (br s, 2H), 6,90-7,17 (m, 2H), 7,59-7,96 (m, 3H).

MS (ES $^+$) m/z: [M+H] $^+$ calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$: 222,12; encontrado: 222,14.

3.51 4-[[[4-[2-(Aminooxi)etoxi]fenil](imino)metil](terc-butoxi-carbonil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Etapas 1: 4-[[[4-(4-hidroxifenil)(imino)metil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3_51_2)

Una suspensión del compuesto 3_5_1 (1,0 g, 4,46 mmoles) en metanol (10,0 ml) se trató con trietilamina (1,20 ml, 0,86 mmoles) a 0°C para dar una disolución amarilla clara. La disolución se trató con 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,90 g, 4,46 mmoles) en metanol (2,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se concentró a vacío hasta una espuma amarilla. La espuma se purificó mediante cromatografía en columna para producir el compuesto 3_51_2 (1,20 g, 85% de rendimiento) como un sólido blancuzco.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,22 (t, J = 7,03 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,46-1,55 (m, 2H), 1,88-1,93 (m, 2H), 3,05-3,10 (m, 1H), 3,80-4,11 (m, 2H), 6,95 (d, J = 8,99 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,99 Hz, 2H), 9,02 (br s, 1H), 10,53 (br s, 1H).

MS (ES $^+$) m/z: [M+H] $^+$ calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3$: 320,20. Encontrado: 320,21.

Etapas 2: 4-[(terc-Butoxicarbonil)[4-[(terc-butoxicarbonil)oxi]fenil]-(imino)metil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3_51_3)

Una disolución del compuesto 3_51_2 (2,40 g, 7,51 mmoles) en 1,4-dioxano (100 ml) se trató con una disolución saturada de carbonato de sodio (100 ml) seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (Boc_2O , 8,20 g, 37,57 mmoles) a

0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se filtraron a través de un tapón corto de gel de sílice, y la almohadilla se aclaró con acetato de etilo. El filtrado se concentró para producir el compuesto 3_51_3 (2,40 g, 62% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,18 (s, 9H), 1,24-1,40 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,49 (s, 9H), 1,84-1,89 (m, 2H), 2,67-2,90 (m, 2H), 3,81-3,90 (m, 3H), 7,26 (d, J = 8,60 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,60 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 6,25 Hz, 1H).

MS (ES⁺) m/z: [M+H]⁺ calc. para C₂₇H₄₂N₃O₇: 520,30. Encontrado: 520,30.

Etapa 3: 4-[(terc-Butoxicarbonil)[(4-hidroxifenil)(imino)metil]amino}-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3_51_4)

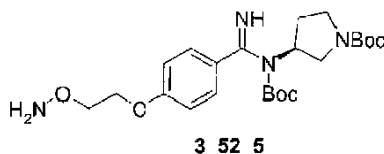
Una disolución incolora del compuesto 3_51_3 (2,40 g, 4,62 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) y metanol (50 ml) se trató con hidróxido de litio monohidratado (0,58 g, 13,86 mmoles) en agua (5,0 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a vacío para eliminar los disolventes orgánicos. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un sólido blanco que se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto 3_51_4 (1,70 g, 88% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,19 (s, 9H), 1,21-1,31 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,78-1,84 (m, 2H), 2,70-2,80 (m, 2H), 3,80-3,95 (m, 3H), 6,74 (d, J = 8,60 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,60 Hz, 2H), 7,40-7,50 (m, 1H).

MS (ES⁺) m/z: [M+H]⁺ calc. para C₂₂H₃₄N₃O₅: 420,25. Encontrado: 420,25.

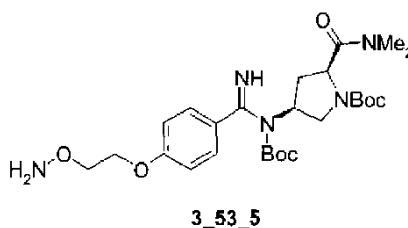
Usando el intermedio 3_51_4, el compuesto 3_51_5 se preparó usando las condiciones como se describieron en los ejemplos citados anteriormente.

3.52 4-[[[4-[(3S)-3-(Aminooxi)etoxi]fenil](imino)metil](terc-butoxicarbonil)amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



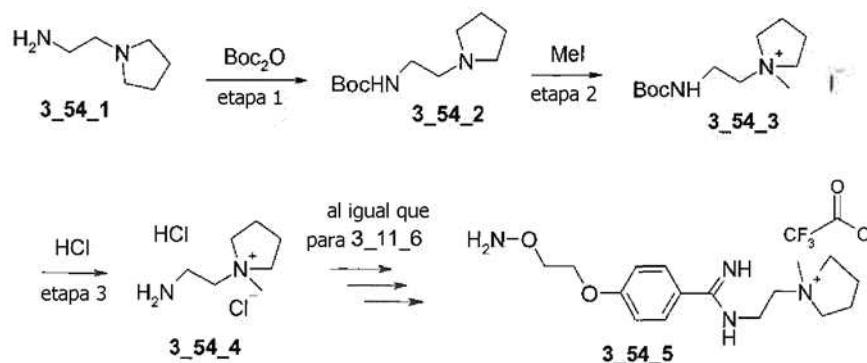
El compuesto 3_52_5 se preparó usando las condiciones como se describieron en 3.51, pero usando (3S)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en vez de 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

3.53 (2S,4S)-4-[[[4-[2-(Aminooxi)etoxi]fenil](imino)metil](terc-butoxicarbonil)amino]-N,N-dimetil-prolinamida-1-carboxilato de terc-butilo



El compuesto 3_53_5 se preparó usando las condiciones como se describieron en 3.51, pero usando (2S,4S)-4-amino-2-(dimetilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en vez de 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

3.54 Trifluoroacetato de 1-(2-[[4-[2-(Aminooxi)etoxi]fenil](imino)metil]amino)etil]-1-metil-pirrolidinio

5 Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido (2-pirrolidin-1-il-etil)-carbámico (3_54_2)

Una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (Boc_2O , 10,512 g, 48,2 moles) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió a una disolución de 2-pirrolidin-1-il-etilamina 3_54_1 (5,0 g, 43,8 moles) en tetrahidrofurano (40 ml) a 0°C. Tras agitar a temperatura ambiente toda la noche, la mezcla resultante se concentró para dar el producto deseado (9,45 g, 100% de rendimiento) como un aceite incoloro, que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,45 (s, 9H), 1,74-78 (m, 4H), 2,48-2,58 (m, 6H), 3,22-3,26 (3, 2H), 5,08 (br s, 1H).

15 Etapa 2: Yoduro de 1-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-1-metil-pirrolidinio (3_54_3)

Se añadió yodometano (20 ml) a una disolución del compuesto 3_54_2 (9,45 g, bruto, 43,8 mmoles) en diclorometano (30 ml) a -10°C. La disolución resultante se cerró herméticamente, se agitó a 60°C toda la noche y se concentró para dar el producto deseado (16,79 g, >100% de rendimiento) como un sólido pegajoso amarillo claro, que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1,38 (s, 9H), 2,06 (br s, 4H), 2,98 (s, 3H), 3,34-3,37 (m, 4H), 3,42-3,46 (m, 2H), 3,47-3,54 (m, 2H), 7,18 (br s, 1H).

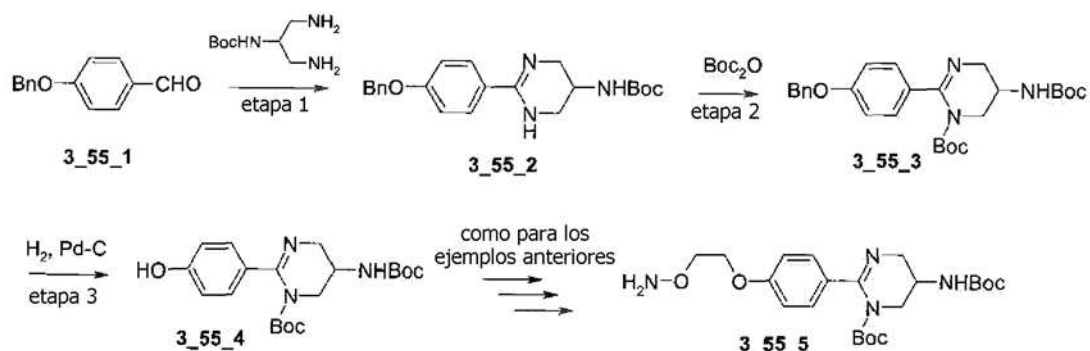
25 Etapa 3: Sal de hidrocloreto de cloruro de 1-(2-amino-etil)-1-metil-pirrolidinio (3_54_4)

Se introdujo cloruro de hidrógeno gaseoso en una disolución del compuesto 3_54_3 (16,79 g, bruto, 47,1 mmoles) en diclorometano (100 ml) a 0°C durante 10 minutos. Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, el sólido resultante se separó por filtración, se lavó con diclorometano y después se disolvió en metanol (10 ml). Se añadió éter (30 ml) a la disolución, y el precipitado se recogió y se secó para dar el producto deseado (10,1 g, 100% de rendimiento) como un sólido blancuzco.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 2,06-2,11 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 3,27-3,33 (m, 2H), 3,48-3,56 (m, 2H), 3,57-3,65 (m, 4H), 8,60 (br s, 2H).

35 El compuesto 3_54_5 se preparó usando el intermedio 3_54_4 y siguiendo el procedimiento como se describió en 3.11.

3.55 2-[4-[2-(Aminooxi)etoxi]fenil]-1-terc-butoxicarbonil-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-5-carbamato de terc-butilo



40

Etapas 1: {2-[4-(Benciloxi)fenil]-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-5-il}carbamato de terc-butilo (3_55_2)

Se trató 4-(benciloxi)benzaldehído 3_55_1 (1,00 g, 4,71 mmoles) con (1,3-diaminopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (0,94 g, 4,97 mmoles) en diclorometano (47,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 h, se enfrió hasta 0°C, y se trató con *N*-bromosuccinimida (0,88 g, 4,94 mmoles). La suspensión se agitó a 0°C hasta la temperatura ambiente toda la noche, y se paralizó con una disolución saturada de metabisulfito de sodio y una disolución 1N de hidróxido de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar un aceite amarillo. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna para producir el compuesto 3_55_2 (1,05 g, 59% de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ = 1,45 (s, 9H), 3,42 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 2H), 3,65 (dd, J = 12,9, 3,9 Hz, 2H), 4,05-4,09 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,30-7,75 (m, 5H), 7,66 (d, J = 9,0 Hz, 2H).

Etapas 2: 2-[4-(Benciloxi)fenil]-5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5,6-dihidro-pirimidin-1(4H)-carboxilato de terc-butilo (3_55_3)

Una disolución del compuesto 3_55_2 (1,05 g, 2,75 mmoles) en una mezcla de dioxano/metanol/tetrahidrofurano (1,0 ml/2,0 ml/53,0 ml) y una disolución saturada de carbonato de sodio (50,0 ml) se enfrió hasta 0°C, y se trató con dicarbonato de di-terc-butilo (Boc₂O, 2,86 g, 13,1 mmoles) en porciones. La suspensión se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se concentró a vacío para eliminar los disolventes orgánicos, y se diluyó con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar un aceite amarillo. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna para producir el compuesto 3_55_3 (1,10 g, 87% de rendimiento) como un sólido amarillo.

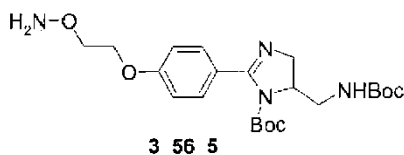
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ = □ 1,08 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 3,37 (dd, J = 16,0, 5,9 Hz, 1H), 3,68-3,81 (m, 3H), 3,84-3,37 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 7,00 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,25-7,45 (m, 7H).

Etapas 3: 5-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-2-[4-(hidroxifenil)-5,6-dihidropirimidin-1(4H)-carboxilato de terc-butilo (3_55_4)

Una disolución del compuesto 3_55_3 (2,50 g, 5,19 mmoles) en metanol se trató con paladio sobre carbono (10% húmedo, 0,25 g), y se hidrogenó a 15 psi de gas hidrógeno durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se concentró a vacío para dar un aceite amarillo. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna para producir el compuesto 3_55_4 (1,50 g, 74% de rendimiento) como un sólido blanco.

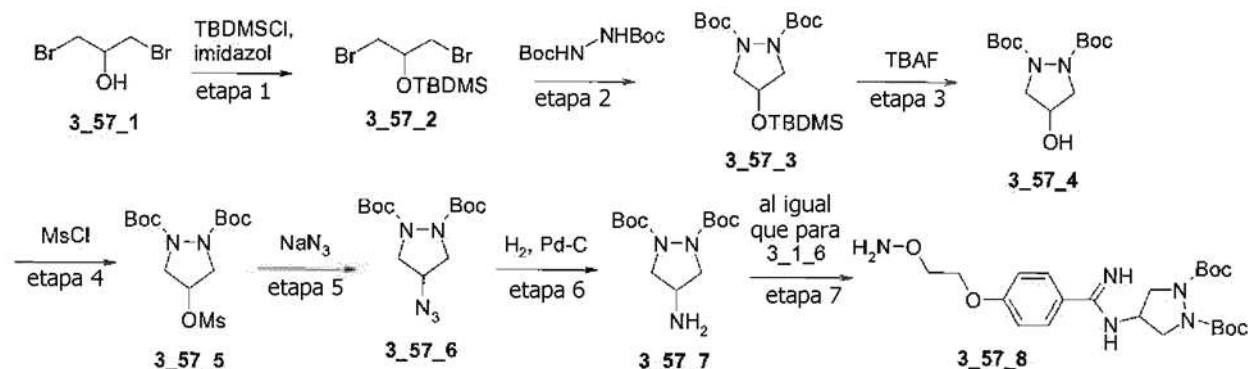
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,09 (s, 9H), 1,39 (s, 9H), 3,25-3,39 (m, 2H), 3,64-3,73 (m, 3H), 6,73 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,00-7,04 (m, 1H), 7,27 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 9,67 (br s, 1H).

El intermedio anterior 3_55_4 se usó para preparar el compuesto 3_55_5 siguiendo las condiciones como se describieron anteriormente.

3.56 1-(2-[4-[2-(Aminooxi)etoxi]fenil]-1-terc-butoxicarbonil-4,5-dihidro-1H-imidazol-5-il)metancarbamato de terc-butilo

El compuesto 3_56_5 se preparó usando las condiciones como se describieron en 3.55, pero usando (2,3-diaminopropan-1-il)carbamato de terc-butilo en lugar de (1,3-diaminopropan-2-il)carbamato de terc-butilo.

3.57 4-[[[4-[2-(Aminooxi)etoxi]fenil](imino)metil]amino]-pirazolidin-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo



5 Etapa 1: terc-Butil[(1,3-dibromopropan-2-il)oxi]dimetilsilano (3_57_2)

Se añadió imidazol (19,69 g, 289 mmoles) en porciones a una disolución enfriada con hielo de 1,3-dibromopropan-2-ol 3_57_1 (25,2 g, 115 mmoles) y cloruro de terc-butildimetilsililo (TBDMSCl, 20,92 g, 138 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (116 ml), y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y con salmuera. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida. La destilación a vacío produjo el compuesto 3_57_2 (27,6 g, 72% de rendimiento).

Etapa 2: 4-[[terc-Butil(dimetil)siil]oxi]pirazolidin-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (3_57_3)

Una disolución de hidrazin-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (BocNH-NHBoc, 1,51 g, 6,492 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (32 ml) se trató con hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0,262 g, 6,446 mmoles) para dar una suspensión amarilla. La mezcla se agitó durante 1,75 horas, se trató con compuesto 3_57_2 (2,135 g, 6,428 mmoles) y se agitó durante otras 1,75 horas. Se añadió otra porción de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0,270 g, 8,484 mmoles), y la mezcla se calentó a 90°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió otra porción de hidruro de sodio (60%, en aceite mineral, 0,103 g, 2,57 mmoles), y la mezcla se calentó a 90°C durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida, y la mezcla se paralizó con metanol y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua y con salmuera, se secó y se concentró a vacío para producir el compuesto 3_57_3 bruto (2,1 g, 80% de rendimiento) como un aceite.

25 Etapa 3: 4-Hidroxipirazolidin-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (3_57_4)

Una disolución del compuesto 3_57_3 (9,05 g, 22,48 mmoles) en tetrahidrofurano (225 ml) se enfrió hasta 0°C, después se trató con ácido acético glacial (3,87 ml, 67,46 mmoles) seguido de la adición de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (TBAF, 1*N* en tetrahidrofurano, 47,6 ml, 47,6 mmoles). La mezcla se calentó a 50°C durante 4,5 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, se secó y se concentró a vacío para producir el compuesto 3_57_4 bruto (6,48 g, 100% de rendimiento), que se usó sin purificación.

Etapa 4: 4-[(Metilsulfoni)oxi]pirazolidin-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (3_57_5)

Una disolución del compuesto 3_57_4 (6,48 g, 22,48 mmoles) en diclorometano (112 ml) a 0°C se trató con trietilamina (TEA, 6,27 ml, 44,96 mmoles) seguido de cloruro de metanosulfoni (MsCl, 2,62 ml, 11,24 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas, se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, con agua y con salmuera. El extracto se secó y se concentró a vacío para producir el compuesto bruto 3_57_5 (8,24 g, 100% de rendimiento).

Etapa 5: 4-Azidopirazolidin-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (3_57_6)

Una disolución del compuesto 3_57_5 (8,24 g, 22,48 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida se trató con azida sódica (4,38 g, 67,44 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 50°C durante 20 horas, después se extrajo con acetato de etilo (225 ml) y se lavó con agua y con salmuera. El extracto se secó y se concentró a vacío para producir el compuesto 3_57_6 bruto (7,02 g, 100% de rendimiento).

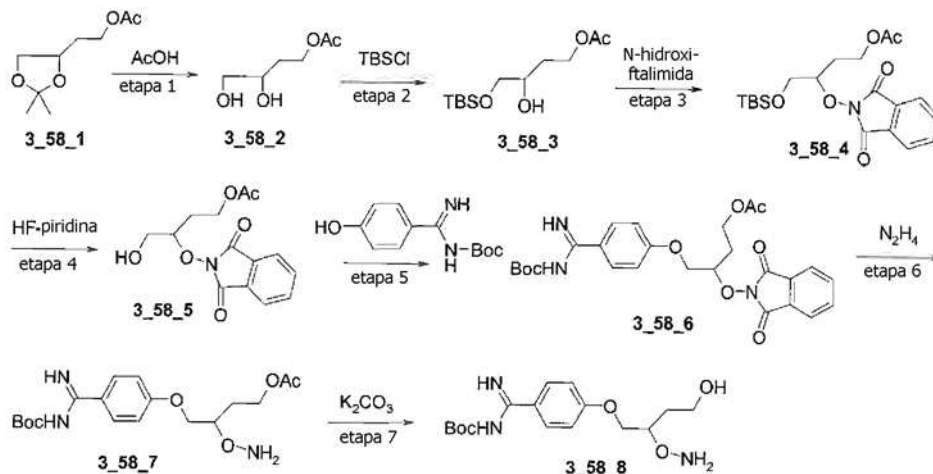
Etapa 6: 4-Aminopirazolidin-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (3_57_7)

Una disolución del compuesto 3_57_6 (0,125 g, 0,40 mmoles) y paladio sobre carbón (5%, 0,10 g) en metanol (6 ml) se hidrogenó a 42 psi de hidrógeno durante 4,5 horas. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite, y el filtrado se concentró a vacío para producir el compuesto 3_57_7 bruto (0,103 g, 90% de rendimiento).

El tratamiento del intermedio 3_1_5 con el compuesto 3_57_7 anterior en vez de con amoníaco como se describió en 3.1 dio el compuesto 3_57_8 deseado.

3.58 [(4-[(2-(Aminooxi)-4-hidroxiбутан-1-il]oxi)fenil](imino)-metil]carbamato de terc-butilo

5



Etapas 1: Acetato de 3,4-dihidroxiбутило (3_58_2)

- 10 Una mezcla de compuesto 3_58_1 (documento WO2005/70874, 30 g, 159,6 mmoles) en ácido acético (150 ml) y agua (100 ml) se calentó a 60°C durante 2,5 horas y se concentró hasta sequedad para dar el compuesto 3_58_2 bruto (25 g, >100% de rendimiento) como un aceite, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,78 (m, 2H), 1,97-2,18 (m, 5H), 3,45 (m, 1H), 3,67 (dd, J = 11,3, 3,1 Hz, 1H), 3,80 (tt, J = 8,0, 3,7 Hz, 1H), 4,03-4,25 (m, 1H), 4,38 (m, 1H).

Etapas 2: Acetato de 4-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi]-3-hidroxiбутило (3_58_3)

- 20 Se añadió terc-butildimetilclorosilano (TBSCl, 24 g, 152,0 mmoles) en porciones a una disolución del compuesto 3_58_2 (bruto, 25 g), trietilamina (32,7 g, 235,2 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (1,2 g, 9,8 mmoles) en diclorometano (250 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se filtró de nuevo para eliminar el sólido, y el filtrado se concentró para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto 3_58_3 (13 g, 30% de rendimiento) como un aceite.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,01 (s, 6H), 0,82 (s, 9H), 1,70 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 2,41 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 4,16 (m, 1H). □

Etapas 3: Acetato de 4-[(terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)oxi]butilo (3_58_4)

- 30 Se añadió trifenilfosfina (16,4 g, 62,8 mmoles) a una disolución del compuesto 3_58_3 (13 g, 48,3 mmoles) y N-hidroxiftalimida (11 g, 67,6 mmoles) en tetrahidrofurano (200 ml), y azodicarboxilato de diisopropilo (14,6 ml, 72,5 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto 3_58_4 (20 g, 99% de rendimiento) como un sólido amarillo.

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,02 (s, 6H), 0,80 (s, 9H), 2,10 (m, 5H), 3,81 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 4,42 (m, 3H), 7,78 (m, 2H), 7,82 (m, 2H).

Etapas 4: Acetato de 3-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)oxi]-4-hidroxiбутило (3_58_5)

- 40 Se añadió complejo de fluoruro de hidrógeno-piridina (HF-piridina, 5 ml) a una disolución del compuesto 3_58_4 (10 g, 24,1 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml) con enfriamiento, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y se concentró para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto 3_58_5 (6,4 g, 91% de rendimiento) como un sólido amarillo.

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,96 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,86 (m, 2H).

Etapa 5: Acetato de 4-{4-[N-(terc-butoxicarbonil)carbamimidoil]fenoxi}-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)oxi]butilo (3_58_6)

Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (5,93 ml, 29,4 mmoles) a una disolución del compuesto 3_58_5 (5,74 g, 19,58 mmoles), N-[(4-hidroxifenil)iminometil]-carbamato de terc-butilo (4,64 g, 19,58 mmoles) y trifenilfosfina (6,1 g, 23,49 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto 3_58_6 (8,76 g, 78% de rendimiento) como una goma.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,54 (s, 9H), 2,21 □(s, 3H), 2,27 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 6,78 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,81 (m, 6H).

Etapa 6: Acetato de 3-(aminooxi)-4-{4-[N-(terc-butoxicarbonil)carbamimidoil]fenoxi}butilo (3_58_7)

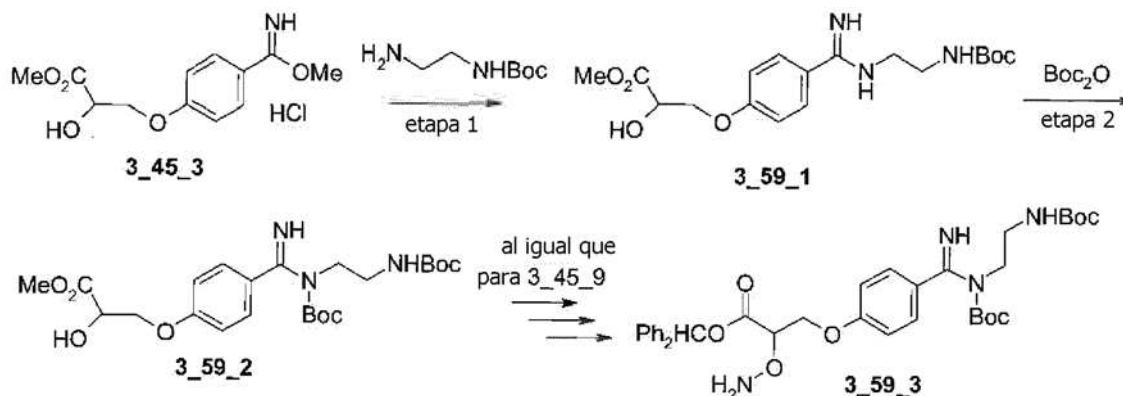
Se añadió monohidrato de hidrazina (0,13 g, 2,6 mmoles) a una disolución del compuesto 3_58_6 (1,4 g, 2,73 mmoles) en etanol anhidro (15 ml), con enfriamiento. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se filtró, y el filtrado se concentró para producir el compuesto bruto 3_58_7 (1 g, 96% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,54 (s, 9H), 1,98 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 4,00 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 5,42 (br s, 2H), 6,85 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 6,4 Hz, 2H).

Etapa 7: [{4-[2-(Aminooxi)-4-hidroxibutoxi]fenil}(imino)metil]carbamato de terc-butilo (3_58_8)

Se añadió carbonato de potasio (0,13 g, 2,6 mmoles) a una disolución del compuesto 3_58_7 (1 g, 2,62 mmoles) en metanol anhidro (30 ml) con enfriamiento, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se concentró, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto 3_58_8 (0,18 g, 20% de rendimiento) como una goma.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,42 (s, 9H), 1,43 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 5,95 (s, 2H), 7,22 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 6,4 Hz, 2H).

3.59 2-(Aminooxi)-3-{4-[N-(terc-butoxicarbonil)-N-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}carbamimidoil]fenoxi}propanoato de difenilmetiloEtapa 1: Éster metílico del ácido 3-{4-[N-(2-terc-Butoxicarbonilamino-etil)-carbamimidoil]-fenoxi}-2-hidroxi-propiónico (3_59_1)

Se añadieron trietilamina (1,295 g, 12,8 mmoles) y éster terc-butílico del ácido (2-amino-etil)-carbámico (1,76 g, 11,0 mmoles) a una mezcla del compuesto 3_45_3 (3,09 g, 10,7 mmoles) en metanol anhidro (50 ml) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el producto deseado (3,09 g, 76% de rendimiento) como un sólido blanco.

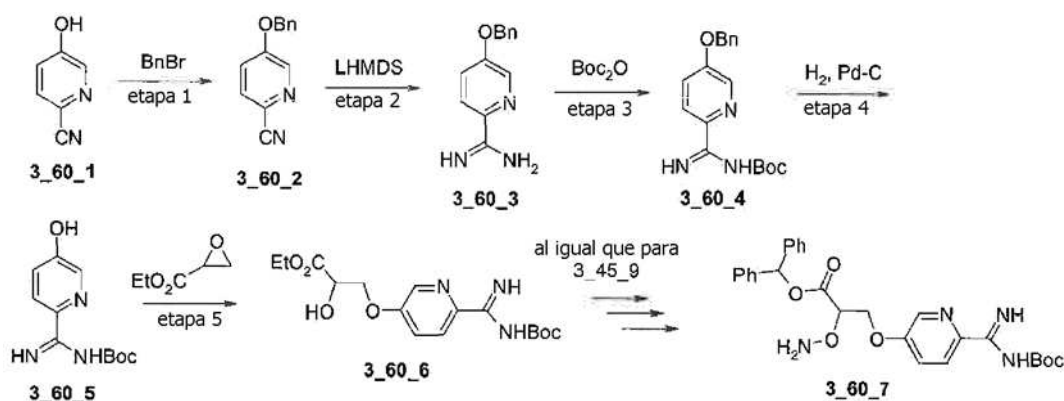
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,35 (s, 9H), 3,18-3,27 (m, 2H), 3,38-3,47 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 4,23-4,28 (m, 2H), 4,44-4,50 (m, 1H), 5,95 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,96 (br. s., 1H), 9,36 (br s, 1H), 9,55 (br s, 1H).

Etapla 2: Éster metílico del ácido 3-(4-[[terc-butoxicarbonil-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-amino]-imino-metil]-fenoxi)-2-hidroxi-propiónico (3_59_2)

Una disolución saturada de carbonato de sodio (20 ml) y di-terc-butildicarbonato de (Boc_2O , 3,519 g, 16,1 mmoles) en 1,4-dioxano (25 ml) se añadieron a una disolución del compuesto 3_59_1 (2,05 g, 5,37 mmoles) en agua (30 ml) a 0°C. Tras agitar a temperatura ambiente durante 4,5 horas, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el producto deseado (0,66 g, 26% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,21 (s, 9H), 1,37 (s, 9H), 3,05-3,14 (m, 2H), 3,17-3,25 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 4,13-4,19 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

El compuesto 3_59_3 se preparó usando el compuesto 3_59_1 y siguiendo el procedimiento como se describió en 3.45.

3.60 2-(Aminooxi)-3-[(6-[[terc-butoxicarbonil-carbamimidoil]-piridin-3-il)oxi]propanoato de difenilmetiloEtapla 1: 5-Benciloxi-piridin-2-carbonitrilo (3_60_2)

Una mezcla de 5-hidroxipiridin-2-carbonitrilo 3_60_1 (14 g, 116 mmoles) y carbonato de potasio (32,2 g, 233 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (140 ml) se calentó a 60°C durante 0,5 horas. se añadió bromuro de bencilo (13,9 g, 116 mmoles), y la mezcla se agitó a 66°C durante 1 hora y se filtró, y el filtrado se concentró, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se trituró con éter dietílico y hexanos para dar un precipitado, que se recogió para dar el compuesto 3_60_2 (21 g, 85% de rendimiento) como un sólido.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 5,27 (s, 2H), 7,33-7,50 (m, 5H), 7,65 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 3,2 Hz, 1H).

Etapla 2: 5-Benciloxi-piridin-2-carboxamidina (3_60_3)

Se añadió butil-litio (1,6*N* en hexano, 168 ml, 269 mmoles) a una disolución de hexametildisilazano (56,5 ml, 269 mmoles) en tetrahydrofurano (250 ml) a 0°C, y se agitó a 0°C durante 1 hora para formar hexametildisilazida de litio (LHMDS). Se añadió lentamente a 0°C una disolución del compuesto 3_60_2 (22,6 g, 107,6 mmoles) en tetrahydrofurano (250 ml), y la mezcla se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió una disolución 1*N* de ácido clorhídrico (300 ml) a la mezcla de reacción para dar un precipitado que se recogió para dar el compuesto 3_60_3 puro (17 g, 70% de rendimiento). A partir del licor madre se obtuvo una cantidad adicional del compuesto 3_60_3 bruto (10 g) como una goma.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 5,32 (s, 2H), 7,32-7,52 (m, 5H), 7,78 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 9,18 (s, 2H), 9,32 (s, 2H).

Etapla 3: Éster terc-butílico del ácido amino-(5-benciloxi-piridin-2-il)-metilen]-carbámico (3_60_4)

Se añadió bicarbonato de sodio (7,78 g, 92,5 mmoles) a una suspensión del compuesto 3_60_3 (14 g, 61,67 mmoles) en una mezcla de dioxano (200 ml) y agua (200 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (Boc_2O , 13,4 g, 61,44 mmoles), y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente para dar un precipitado. El precipitado se recogió, se disolvió en acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para dar el compuesto 3_60_4 puro (5 g, 25% de rendimiento). El filtrado se concentró para eliminar el dioxano, se extrajo con

acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para dar un sólido, que se trituró con éter dietílico para dar más compuesto 3_60_4 (6,2 g, 31% de rendimiento) como un sólido amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,56 (d, J = 5,1 Hz, 9H), 7,31 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 7,34-7,46 (m, 5H), 8,32 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 9,33 (br s, 1H).

Etapa 4: Éster terc-butílico del ácido amino-(5-hidroxi-piridin-2-il)-metilén]-carbámico (3_60_5)

Una mezcla de compuesto 3_60_4 (5 g, 15,3 mmoles) y paladio sobre carbón (10%, húmedo, 1 g) en una mezcla de metanol (80 ml) y acetato de etilo (10 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente a 35 psi durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar el compuesto 3_60_5 (3,4 g, 97% de rendimiento) como un sólido marrón.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,57 (s, 9H), 5,15 (s, 2H), 7,51 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 9,0 Hz, 1H).

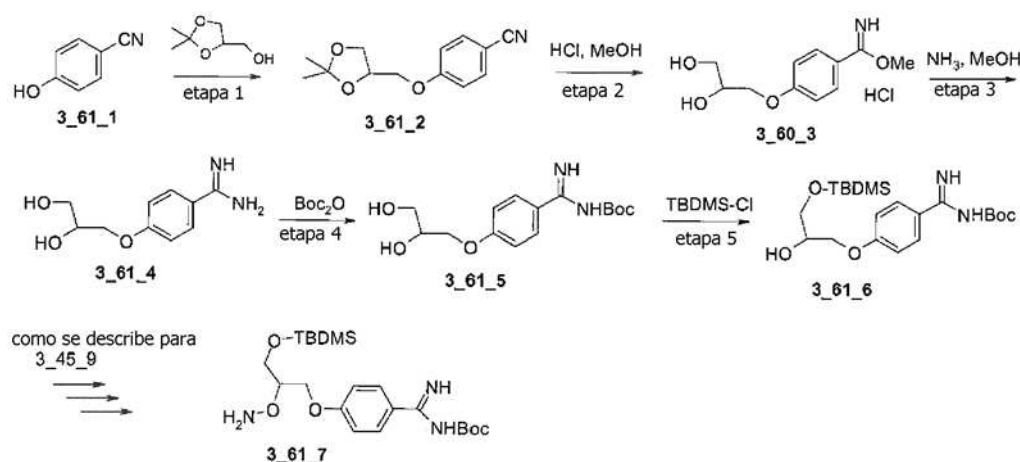
Etapa 5: Éster etílico del ácido 3-[6-(terc-butoxicarbonilamino-imino-metil)-piridin-3-iloxi]-2-hidroxi-propiónico (3_60_6)

Se añadió carbonato de potasio (5,46 g, 39,6 mmoles) a una disolución del compuesto 3_60_5 (3 g, 13,2 mmoles) en acetonitrilo (50 ml), y la mezcla se calentó a 93°C durante 0,5 horas. Se añadió 2,3-epoxipropionato de etilo (4,6 g, 39,6 mmoles) a la mezcla de reacción. Tras poner a reflujo durante 48 horas, la mezcla resultante se enfrió y se filtró, y el filtrado se concentró para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto 3_60_6 (2 g, 21% de rendimiento) como un sólido marrón.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,45 (m, 9H), 4,15 (dd, J = 7,0, 1,5 Hz, 2H), 4,29-4,37 (m, 2H), 4,48 (q, J = 4,7 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,75 (br s., 1H), 9,02 (br s., 1H).

El compuesto 3_60_7 se preparó usando el alcohol 3_60_6 anterior y siguiendo el procedimiento como se describió en 3.45.

3.61 (1-{4-[2-(Aminooxi)-3-(terc-butil-dimetil-silanilo)-propoxi]-fenil}-iminometil)-carbamato de terc-butilo



Etapa 1: 4-(2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-benzonitrilo (3_61_2)

Se añadieron 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol (3,66 g, 27,7 mmoles) y trifenilfosfina (7,93 g, 30,2 mmoles) a una disolución de 4-hidroxibenzonitrilo 3_61_1 (3,0 g, 25,2 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (80 ml) a temperatura ambiente. Se añadió azodicarboxilato de dietilo (5,26 g, 30,2 mmoles) gota a gota a la disolución resultante a 20°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Tras evaporar el tetrahidrofurano, el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna para dar el producto deseado (5,65 g, 96% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1,28 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 3,69-3,79 (m, 1H), 3,99-4,18 (m, 3H), 4,33-4,47 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

Etapas 2: sal de ácido clorhídrico del éster metílico del ácido 4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-bencimídico (3_61_3)

Se introdujo cloruro de hidrógeno gaseoso en una disolución del compuesto 3_61_2 (3,02 g, 12,9 mmoles) en metanol anhidro (80 ml) a 0°C durante 10 minutos, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Tras concentrar, el residuo se agitó con éter dietílico (60 ml) durante 0,5 horas, y el precipitado se recogió y se secó para dar el producto deseado (3,26 g, 97% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = □3,37-3,48 (m, 2H), 3,75-3,84 (m, H), 4,00 (dd, J = 10,1, 6,3 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 10,3, 3,8 Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 7,14-7,19 (m, 2H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

Etapas 3: 4-(2,3-Dihidroxi-propoxi)-benzamidina (3_61_4)

Se añadió amoníaco (27 ml, 7N en metanol, 0,187 moles) a una disolución del compuesto 3_61_3 (3,26 g, 12,5 mmoles) en metanol anhidro (20 ml) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad para dar el producto deseado bruto (2,92 g, >100% de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó sin purificación.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = □3,45 (br s, 2H), 3,81 (br. s, 1H), 3,99 (dd, J = 10,3, 6,2 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 10,1, 4,0 Hz, 1H), 4,74 (br. s, 1H), 5,04 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,12-7,19 (m, 2H), 7,79-7,86 (m, 2H), 8,90 (s, 2H), 9,19 (s, 2H).

Etapas 4: Éster terc-butílico del ácido {[4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-fenil]-imino-metil}-carbámico (3_61_5)

Una disolución saturada de carbonato de sodio (8 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (Boc₂O, 6,52 g, 30 mmoles) se añadieron a una disolución del compuesto 3_61_4 (3,70 g, bruto, 12,5 mmoles) en metanol (30 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) a 0°C. Tras agitar a temperatura ambiente toda la noche, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se lavó con un volumen pequeño de acetato de etilo frío para dar el producto deseado (3,10 g, 80% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = □1,44 (s, 9H), 3,41-3,48 (m, 2H), 3,80 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 9,8, 6,3 Hz, 1H), 3,99-4,11 (m, 1H), 4,70 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 9,1 Hz, 2H).

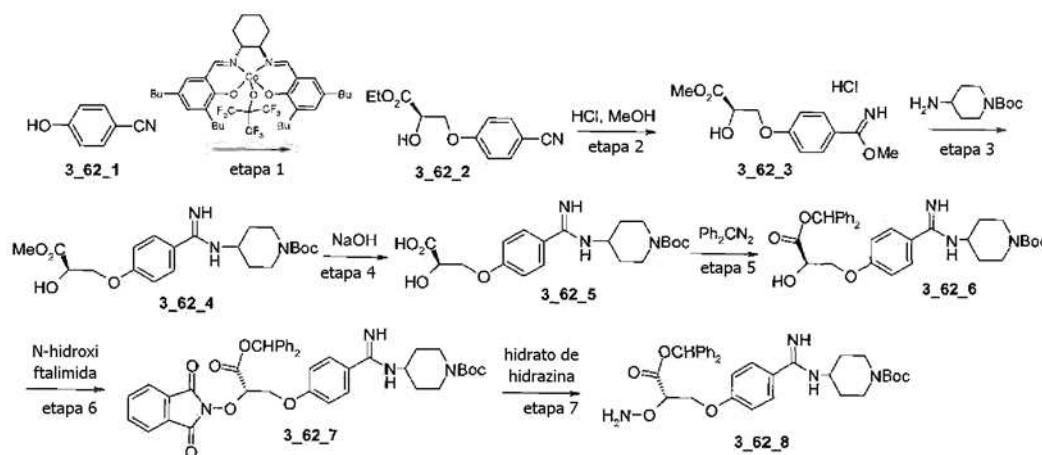
Etapas 5: Éster terc-butílico del ácido ({4-[3-(terc-butil-dimetil-silanilo)-2-hidroxi-propoxi]-fenil}-iminometil)-carbámico (3_61_6)

Se añadieron imidazol (1,44 g, 21,1 mmoles) y cloruro de terc-butildimetilsililo (TBDMS-Cl, 1,592 g, 10,6 mmoles) a una disolución del compuesto 3_61_5 (2,98 g, 9,60 mmoles) en N,N-dimetilformamida (15 ml) a 0°C. Tras agitar a temperatura ambiente toda la noche, la mezcla de reacción se paralizó añadiendo agua con hielo (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad para producir el producto deseado bruto (4,81 g, >100% de rendimiento) como un sólido pegajoso blancuzco, que se usó sin purificación.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,05-0,14 (m, 6H), 0,87-0,92 (m, 9H), 1,48 (s, 9H), 3,68 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,82-3,91 (m, 1H), 3,95-4,04 (m, 1H), 4,05-4,14 (m, 1H), 5,11 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,99-7,07 (m, 2H), 7,94-8,01 (m, 2H).

El compuesto 3_61_7 se preparó usando el alcohol 3_61_6 anterior y siguiendo el procedimiento como se describió en 3.45.

3.62 4-[[4-[[[(2S)-2-(Aminooxi)-3-(difenilmetoxi)-3-oxopropil]oxi]-fenil](imino)metil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Etapla 1: Éster etílico del ácido (R)-3-(4-ciano-fenoxi)-2-hidroxi-propiónico (3_62_2)

Una mezcla de un catalizador de Co(III) (0,26 g, 0,31 mmoles, ref.: J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 6086-6087), y tamices moleculares 4Å (2 g) se trató con 4-hidroxibenzonitrilo 3_62_1 (1,0 g, 8,4 mmoles) y oxirano-2-carboxilato de etilo (2,0 g, 17 mmoles) seguido de terc-butil metil éter (3,0 ml) en una corriente de nitrógeno. La suspensión se agitó a temperatura ambiente toda la noche y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró para dar un líquido marrón oscuro. El líquido se purificó mediante cromatografía en columna para producir el compuesto 3_62_2 (1,9 g, 96% de rendimiento) como un aceite marrón.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,18 (t, J = 1,7 Hz, 3H), 4,03-4,19 (m, 2H), 4,25 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 4,38-4,51 (m, 1H), 5,89 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

Etapla 2: Sal del ácido clorhídrico del éster metílico del ácido (R)-2-hidroxi-3-(4-metoxycarbonimidol-fenoxi)-propiónico (3_62_3)

Una mezcla del compuesto 3_62_2 (1,1 g, 4,7 mmoles) en metanol (50 ml) se enfrió hasta 0°C en una vasija cerrada herméticamente. Se burbujeó cloruro de hidrógeno gaseoso a través de la disolución hasta que la mezcla se saturó. El matraz se cerró herméticamente y se agitó a 0°C hasta la temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se concentró a vacío y se diluyó con éter dietílico para dar una suspensión. La suspensión se agitó durante 15 minutos y, tras secar a alto vacío, se recogió el compuesto 3_62_3 (1,1 g, 81% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,66 (s, 3H), 4,24 (s, 3H), 4,27-4,30 (m, 2H), 4,48 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 8,09 (d, J = 9,1 Hz, 2H).

Etapla 3: 4-(4-(2-Hidroxi-3-metoxi-3-oxopropoxi)bencimidamido)piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (3_62_4)

Se añadieron trietilamina (1,537 g, 15,2 mmoles) y 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,765 g, 13,8 mmoles) a una mezcla de compuesto 3_62_3 (4,0 g, 13,8 mmoles) en metanol anhidro (50 ml) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad para dar el producto deseado bruto (7,81 g, >100% de rendimiento) como una espuma blanca, que se usó sin purificación.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,38 (s, 9H), 1,54-1,43 (m, 2H), 1,82-1,93 (m, 2H), 2,60-2,90 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,90-4,00 (m, 3H), 4,12-4,28 (m, 2H), 4,44-4,50 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

Etapla 4: Ácido (R)-3-(4-(N-(1-(terc-Butoxicarbonil)piperidin-4-il)carbamimidol)fenoxi)-2-hidroxi-propanoico (3_62_5)

Una disolución de hidróxido de sodio (0,552 g, 13,8 mmoles) en agua (20 ml) se añadió a una disolución del compuesto 3_62_4 (3,905 g, bruto, 6,90 mmoles) en tetrahydrofurano (50 ml) a 0°C. Tras agitar a esta temperatura durante 90 minutos, la mezcla de reacción se neutralizó hasta pH 7 usando cloruro de hidrógeno 4N en dioxano. La mezcla se concentró y se secó para producir el producto deseado bruto (5,20 g, > 100% de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 5: 4-(4-(3-(Benzhidriloxi)-2-hidroxi-3-oxopropoxi)bencimidamido)-piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (3_62_6)

Una disolución de diazo(difenil)metano (Ph_2CN_2 , 2,00 g, 10,35 mmoles) en metanol (15 ml) se añadió lentamente a una disolución del compuesto 3_62_5 (5,20 g, bruto, 6,90 mmoles) en metanol (100 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el producto deseado (1,8 g, 46% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,39 (s, 9H), 1,42-1,52 (m, 2H), 1,87-1,92 (m, 2H), 2,82 (br. s, 2H), 3,90-4,00 (m, 3H), 4,30-4,42 (m, 2H), 4,62-4,65 (m, 1H), 6,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,22-7,41 (m, 10H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 9,10 (br. s, 1H), 9,38 (br. s, 1H).

MS: 574,14 (M+1).

Etapa 6: 4-(4-(3-(Benzhidriloxi)-2-((1,3-dioxoisindolin-2-il)oxi)-3-oxo-propoxi)bencimidamido)piperidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (3_62_7)

Se añadieron *N*-hidroxifitalimida (0,573 g, 3,51 mmoles) y trietilfosfina (1,005 g, 3,83 mmoles) a una disolución del compuesto 3_62_6 (1,831 g, 3,19 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (60 ml) a temperatura ambiente. Una disolución de azodicarboxilato de dietilo (0,667 g, 3,83 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió gota a gota a la disolución resultante a 20°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Tras evaporar el tetrahidrofurano, el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna para dar el producto deseado (1,5 g, 65% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,42 (s, 9H), 1,44-1,53 (m, 2H), 1,92-1,96 (m, 2H), 2,82 (br. s, 2H), 3,92-4,16 (m, 3H), 4,68 (br. s, 2H), 5,48 (br. m, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,26-7,48 (m, 10H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,86 (s, 4H), 9,24 (br. s, 1H), 9,40 (b. s, 1H).

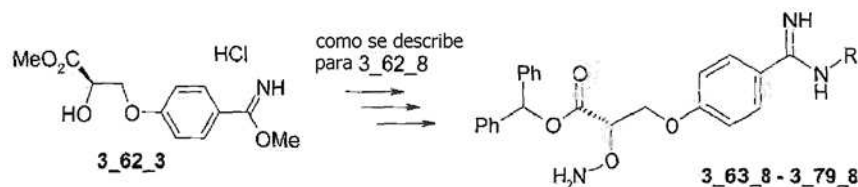
MS: 719,18 (M+1).

Etapa 7: Éster benzhidrílico del ácido 2-aminooxi-3-(4-[[terc-butoxicarbonil-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-amino]-imino-metil]-fenoxi)-propiónico (3_62_8)

Se añadió monohidrato de hidrazina (0,114 g, 2,28 mmoles) a una disolución del compuesto 3_62_7 (1,49 g, 2,07 mmoles) en etanol anhidro (35 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad, y el residuo se agitó con diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente durante 15 minutos y se filtró. El filtrado se concentró para producir el producto deseado bruto (1,4 g, >100% de rendimiento) como una espuma blancuzca, que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

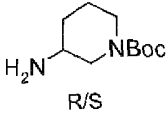
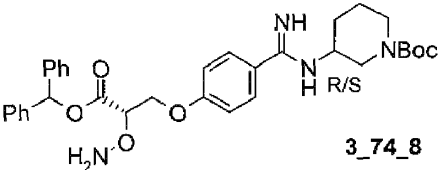
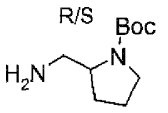
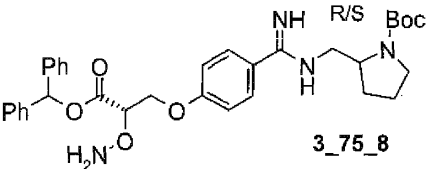
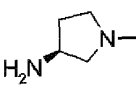
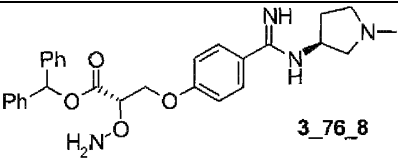
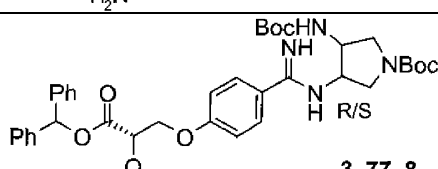
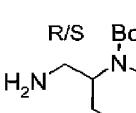
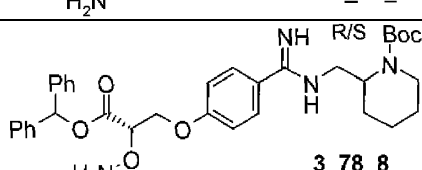
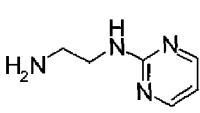
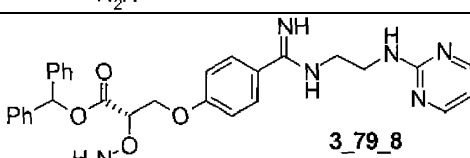
RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,42 (s, 9H), 1,44-1,53 (m, 2H), 1,89-1,94 (m, 2H), 2,85 (br. s, 2H), 3,92-4,02 (m, 3H), 4,36-4,47 (m, 2H), 4,62-4,66 (m, 1H), 6,45 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,26-7,45 (m, 10H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 9,25 (br. s, 2H).

Los compuestos 3_63_8 a 3_79_8 se prepararon siguiendo el procedimiento detallado anteriormente en 3.62 pero usando las aminas R-NH_2 mostradas en la tabla a continuación en vez del 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo en la etapa 3 de la síntesis.



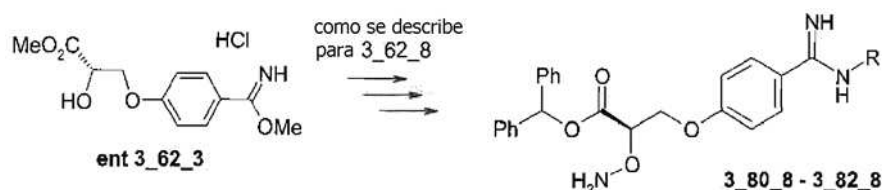
	amina (R-NH_2)	producto
3.63		

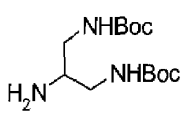
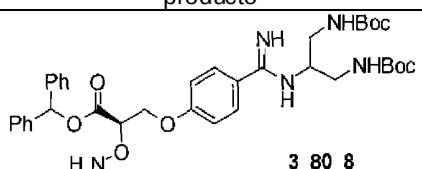
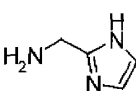
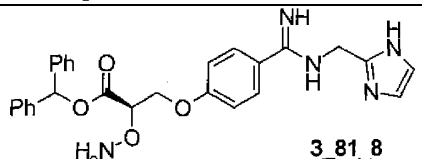
3.64		 3_64_8
3.65		 3_65_8
3.66		 3_66_8
3.67		 3_67_8
3.68		 3_68_8
3.69		 3_69_8
3.70		 3_70_8
3.71		 3_71_8
3.72		 3_72_8
3.73		 3_73_8

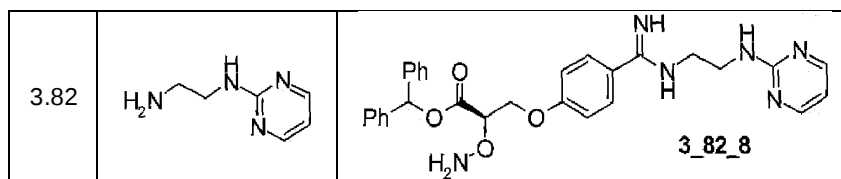
3.74		
3.75		
3.76		
3.77		
3.78		
3.79		

Los compuestos 3_80_8 a 3_82_8 se prepararon siguiendo el procedimiento detallado anteriormente en 3.62 pero usando el enantiómero de 3_62_3 y las aminas R-NH₂ mostradas en la tabla a continuación en vez del 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo en la etapa 3 de la síntesis.

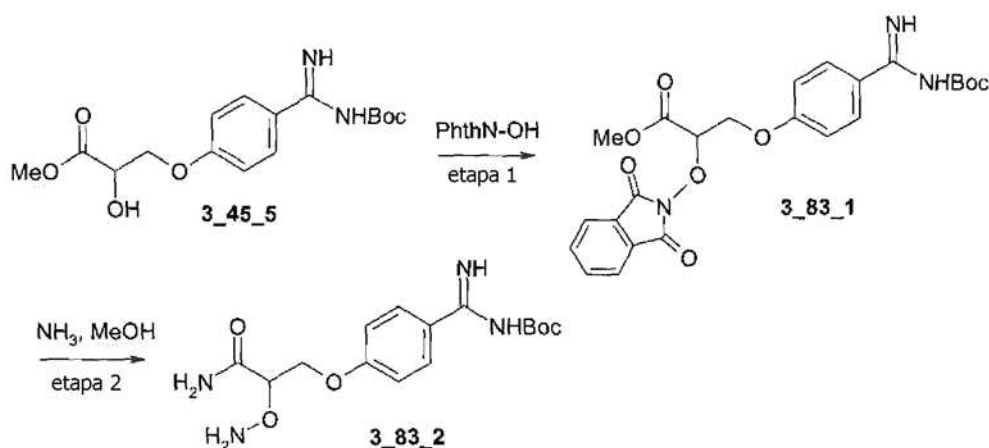
5



	amina (R-NH ₂)	producto
3.80		
3.81		



3.83 [4-[3-Amino-2-(aminooxi)-3-oxopropoxi]fenil](imino)-metil]carbamato de terc-butilo



5

Etapas 1: 3-{4-[N-(terc-Butoxicarbonil)carbamimidoil]fenoxi}-2-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)oxi]propanoato de metilo (3_83_1)

Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,39 g, 2,41 mmoles) a una mezcla de 3-{4-[N-(terc-butoxicarbonil)carbamimidoil]fenoxi}-2-hidroxi-propanoato de metilo 3_45_5 (0,68 g, 2,01 mmoles), N-hidroxi-ftalimida (PhthN-OH, 0,68g, 2,01 mmoles) y trifetilfosfina (0,63 g, 2,41 mmoles) en tetrahidrofurano. Después de que la adición estuvo terminada, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto 3_83_1 (1,0 g, 100% de rendimiento) como una espuma amarilla.

15

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,42 (s, 9H), 3,77 (s, 3H), 4,45 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 5,22 (m, 1H), 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,85 (s, 4H), 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 2H).

MS (m/z, ES $^+$): 484,17

20

Etapas 2: [4-[3-Amino-2-(aminooxi)-3-oxopropoxi]fenil](imino)metil]carbamato de terc-butilo (3_83_2)

El compuesto 3_83_1 (1,0 g, 4,29 mmoles) se disolvió en una disolución metanólica de 7-N-amoníaco (10 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se filtró. El filtrado se concentró para dar el compuesto 3_83_2 (0,7 g, 100% de rendimiento), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

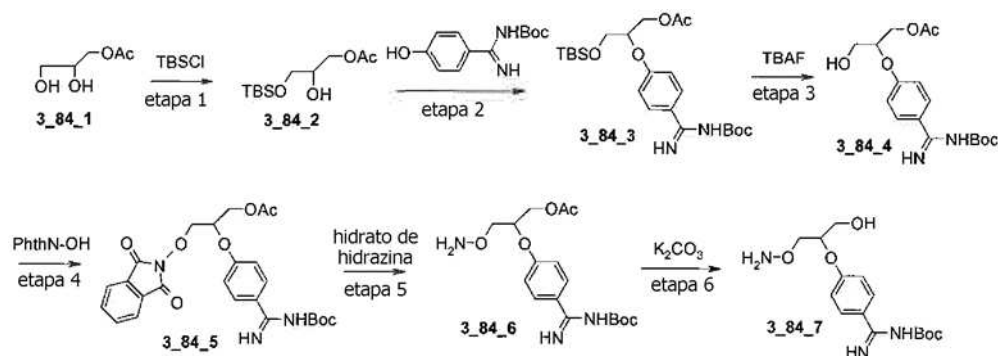
25

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,42 (s, 9H), 4,20-4,50 (m, 3H), 6,40 (br. s, 2H), 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,85 (s, 4H), 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 2H).

MS (m/z, ES $^+$): 339,11

30

3.84 [(4-[[1-(Aminooxi)-3-hidroxiopropan-2-il]oxi]fenil)(imino)-metil]carbamato de terc-butilo

5 Etapa 1: Acetato de 3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-hidroxiopropilo (3_84_2)

Se añadió terc-butildimetilclorosilano (TBSCl, 28,2 g, 180,1 mmoles) en porciones a una mezcla del compuesto 3_84_1 (27 g, 189,6 mmol; ref.: J. Med. Chem. 1989, 2104-2110), trietilamina (36,9 ml, 265,4 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (1,38 g, 11,4 mmoles) en diclorometano (250 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, se filtró de nuevo para eliminar cualquier sólido, y el filtrado se concentró para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 30% en hexano para dar el compuesto 3_84_2 (22 g, 46% de rendimiento) como un aceite.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,07 (s, 6 H), 0,89 (s, 9 H), 2,08 (s, 3 H), 2,49 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 3,57-3,65 (m, 1 H), 3,65-3,73 (m, 1 H), 3,82-3,93 (m, 1 H), 4,04-4,21 (m, 2 H).

Etapa 2: Acetato de 2-{4-[N-(terc-butoxicarbonil)carbamimidoil]fenoxi}-3-{terc-butil(dimetil)silil}oxi}propilo (3_84_3)

Se añadió trifetilfosfina (4,33 g, 16,53 mmoles) a una mezcla de compuesto 3_84_2 (3,5 g, 14,11 mmoles) y [(4-hidroxifenil)(imino)metil]-carbamato de terc-butilo (3,26 g, 13,78 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml), y azodicarboxilato de diisopropilo (4,17 ml, 20,67 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 30% en hexano para dar el compuesto 3_84_3 (6,5 g, 99% de rendimiento) como un sólido amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,09 (m, 6 H), 0,87 (s, 9 H), 1,55 (s, 9 H), 2,04 (s, 3 H), 3,75-3,86 (m, 2 H), 4,25-4,41 (m, 2 H), 4,51-4,64 (m, 1 H), 6,98 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,83 (d, J = 9,0 Hz, 2 H).

Etapa 3: Acetato de 2-{4-[N-(terc-butoxicarbonil)carbamimidoil]fenoxi}-3-hidroxiopropilo (3_84_4)

Se añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio (TBAF, 1N en tetrahidrofurano, 39,9 ml, 39,9 mmoles) a una disolución del compuesto 3_84_3 (9,3 g, 19,9 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml) con enfriamiento, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto 3_84_4 (3,6 g, 51% de rendimiento) como una goma.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,55 (s, 9 H), 2,06 (s, 3 H), 3,85 (dd, J = 5,1, 2,3 Hz, 2 H), 4,24-4,32 (m, 1 H), 4,35-4,45 (m, 1 H), 4,62 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,84 (d, J = 9,0 Hz, 2 H).

Etapa 4: Acetato de 2-{4-[N-(terc-butoxicarbonil)carbamimidoil]fenoxi}-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)oxi]propilo (3_84_5)

Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (3,11 ml, 15,42 mmoles) a una disolución del compuesto 3_84_4 (3,62 g, 10,28 mmoles), N-hidroxiftalimida (PhthN-OH, 2,34 g, 14,39 mmoles) y trifetilfosfina (3,50 g, 13,36 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se concentró, se extrajo con EtOAc, se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto 3_84_5 (3,4 g, 66% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,54 (s, 9 H), 2,08 (s, 3 H), 4,41-4,50 (m, 4 H), 4,91-5,00 (m, 1 H), 6,98 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,70-7,86 (m, 6 H).

Etapa 5: Acetato de 3-(aminooxi)-2-{4-[N-(terc-butoxicarbonil)carbamimidoil]fenoxi}propilo (3_84_6)

Se añadió monohidrato de hidrazina (0,34 g, 6,84 mmoles) a una disolución de 3_84_5 (3,4 g, 6,84 mmoles) en

etanol anhidro (40 ml) con enfriamiento, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se filtró, y el filtrado se concentró para producir el compuesto bruto 3_84_6 (2,4 g, 96% de rendimiento) como un sólido, que se usó sin purificación.

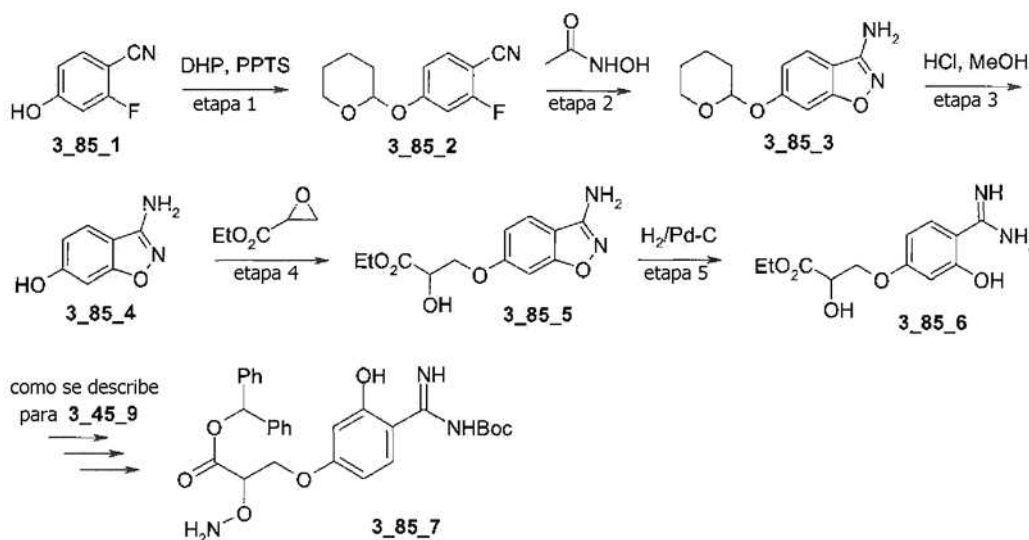
- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,55 (s, 9 H), 2,05 (s, 3 H), 3,81-3,94 (m, 2 H), 4,26-4,37 (m, 2 H), 4,82-4,87 (m, 1 H), 7,04 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,83 (d, J = 9,0 Hz, 2 H).

Etapa 6: [(4-{[1-(Aminooxi)-3-hidroxiopropan-2-il]oxi}fenil)(imino)metil]carbarnato de terc-butilo (3_84_7)

- 10 Se añadió carbonato de potasio (0,9 g, 6,53 mmoles) a una disolución del compuesto 3_84_6 (2,4 g, 6,53 mmoles) en metanol anhidro (40 ml) con enfriamiento, y la mezcla resultante se agitó durante 1 h, se concentró, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró para dar el compuesto 3_84_7 (1,57 g, 74% de rendimiento) como una goma, que se usó sin purificación adicional.

- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,42 (s, 9 H), 3,56 (m, 2 H), 3,72 (m, 2 H), 4,62 (t, J = 5,2 Hz, 1 H), 4,90 (s, 1 H), 6,10 (s, 2 H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 2 H).

3.85 2-(Aminooxi)-3-{3-hidroxi-4-[N-(terc-butoxicarbonil)-carbamimidoil]-fenoxi}-propanoato de difenilmetilo



20

Etapa 1: 2-Fluoro-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxy)benzonitrilo (3_85_2)

- 25 Se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (DHP, 7,20 ml, 79,12 mmoles) a una mezcla de 2-fluoro-4-hidroxi-benzonitrilo (5,42 g, 39,56 mmoles) y p-toluenosulfonato de piridio (PPTS, 170 mg, 0,68 mmoles) en diclorometano seco (100 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto 3_85_2 (8,9 g, 100% de rendimiento) como un aceite transparente.

Etapa 2: 6-(Tetrahydro-piran-2-iloxy)-benzo[d]isoxazol-3-ilamina (3_85_3)

- 30 Se añadió terc-butóxido de potasio (8,96 g, 80 mmoles) en porciones a una disolución de N-hidroxiacetamida (6,00 g, 80 mmoles) en N,N-dimetilformamida (40 ml). Después de que la adición estuvo terminada, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una disolución de 2-fluoro-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxy)benzonitrilo 3_85_2 (8,90 g, 40 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (20 ml) y con salmuera (20 ml), se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto 3_85_3 (6,5 g, 69% de rendimiento).

Etapa 3: 3-Amino-1,2-benzoxazol-6-ol (3_85_4)

- 40 Se añadió una disolución 1N de ácido clorhídrico (10 ml) a una disolución de 6-(tetrahydro-piran-2-iloxy)-benzo[d]isoxazol-3-ilamina 3_85_3 (6,5 g, 27,77 mmoles) en metanol (30 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto 3_85_4 (4,10 g, 100% de rendimiento) como un sólido blanco.

45

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,20 (br. s, 2H), 6,70 (m, 2H), 7,59 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 10,05 (br. s, 1H).

Etapa 4: 3-[(3-Amino-1,2-benzoxazol-6-il)oxi]-2-hidroxiopropanoato (3_85_5)

Una mezcla de 3_85_4 (7,31 g, 63 mmoles) y carbonato de potasio (11,60 g, 84 mmoles) en acetonitrilo seco (40 ml) se puso a reflujo durante 5 horas y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto 3_85_5 (1,43 g, 26% de rendimiento) como una goma pegajosa.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,27 (t, J = 9,5 Hz, 3H), 3,20 (d, J = 2 Hz, 1H), 4,20-4,40 (m, 4H), 4,59 (m, 1H), 6,83 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H).

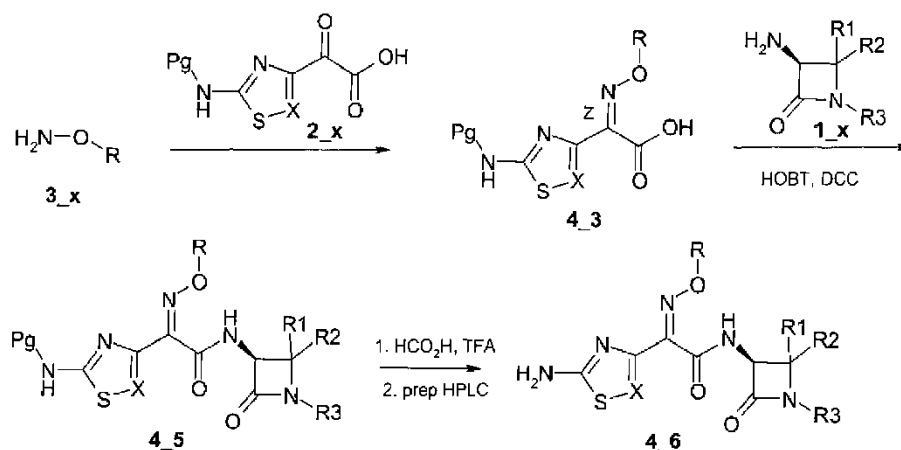
Etapa 5: 3-(4-Carbamimidoil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxiopropanoato (3_85_6)

Se añadió paladio al 5% sobre carbón (140 mg) a una disolución desgasificada de 3_85_5 (330 mg, 1,24 mmoles) en metanol (30 ml). La mezcla se agitó en hidrógeno con un balón durante 2 horas y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró para dar el compuesto 3_85_6 (310 mg, 93% de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ = 1,23 (t, J = 8,8 Hz, 3H), 4,20-4,30 (m, 4H), 4,50 (m, 1H), 6,15 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 7,43 (d, J = 9,2 Hz, 1H).

MS (ES⁺): 269,10 (Calc.: 268,11)

El compuesto 3_85_7 se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento como se describió anteriormente en 3.45, pero usando el intermedio 3_85_6 en vez de 3_45_4.

4. Formación de oxima, reacción de acoplamiento y desprotección

Se añadió cetoácido 2_x (1,7 mmoles) a una disolución del compuesto 3_x (1,7 mmoles) en etanol anhidro (30 ml) y cloroformo (10 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en etanol o se purificó mediante cromatografía en columna para producir el compuesto 4_3 (24%-91% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Se añadieron diciclohexilcarbodiimida (DCC, 0,29 g, 1,41 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT, 0,14 g, 1,41 mmoles) a una disolución del compuesto 4_3 (0,706 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) a temperatura ambiente. Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió 3-amino-azetidin-2-ona 1_x (1,06 mmoles) seguido de bicarbonato de sodio (0,23 g, 2,8 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche y se concentró a presión reducida a 40°C. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con metanol al 5-10% en diclorometano, para dar el compuesto 4_5 (8%-90% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Una disolución del compuesto 4_5 (0,42 mmoles) en ácido fórmico al 90% (15 ml) o ácido trifluoroacético/diclorometano (1:1, 10 ml) se agitó a 40°C durante 40 min. Tras concentrar hasta sequedad a presión reducida, el residuo se agitó con agua (20 ml) durante 20 min. Tras filtrar, el filtrado se liofilizó para dar el producto bruto que se purificó mediante HPLC prep. para producir el compuesto 4_6 (5%-78% de rendimiento) como la sal de formiato o de TFA como un sólido incoloro.

Los compuestos 4_6 de los Ejemplos 1-111 se prepararon según los procedimientos descritos anteriormente. El compuesto del Ejemplo 38 se preparó tratando el compuesto del Ejemplo 24 con hidrocloreuro del formimidato de isopropilo en presencia de carbonato de potasio (condiciones: véase, por ejemplo, el documento US 2009/0012054). El compuesto del Ejemplo 43 se preparó tratando el compuesto del Ejemplo 39 con hidrocloreuro de etanimidoato en presencia de carbonato de potasio (condiciones: véase, por ejemplo, el documento US 2009/0012054). El

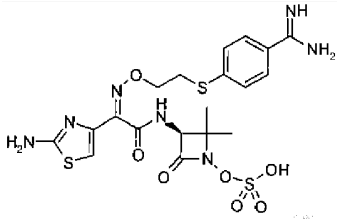
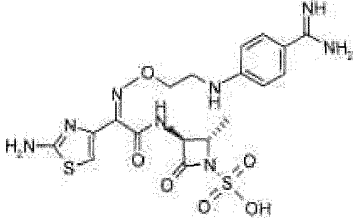
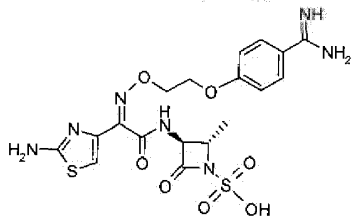
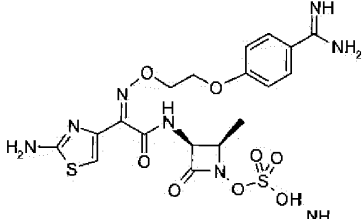
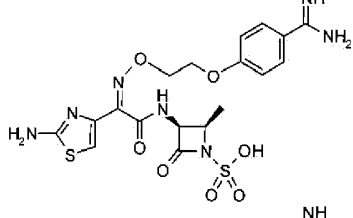
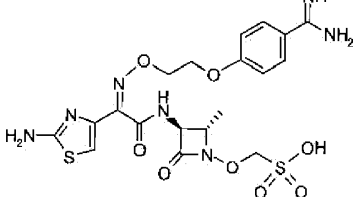
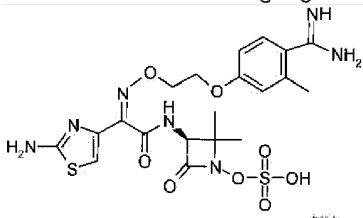
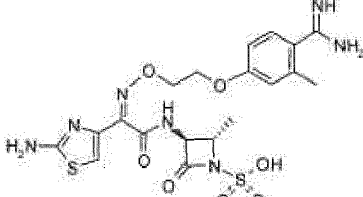
compuesto del Ejemplo 46 se preparó oxidando el compuesto del Ejemplo 81 con reactivo de Jones (condiciones: véase, por ejemplo, Kenneth Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones y B. C. L. Weedon, J. Chem. Soc., 1946, 39-45). Los compuestos del Ejemplo 87 se prepararon oxidando el compuesto del Ejemplo 112 con reactivo de Jones (condiciones: véase, por ejemplo, Kenneth Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones y B. C. L. Weedon, J. Chem. Soc., 1946, 39-45) seguido de una desprotección estándar y de separación mediante HPLC.

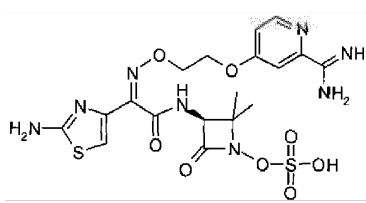
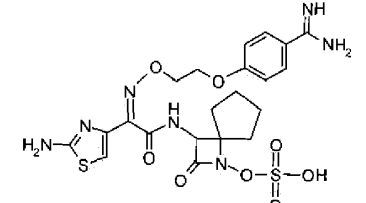
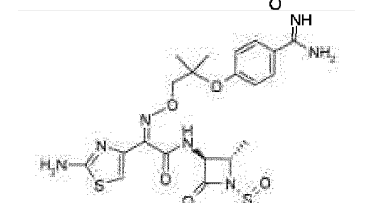
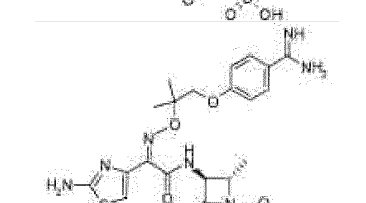
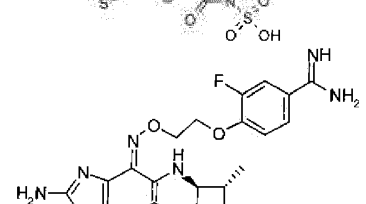
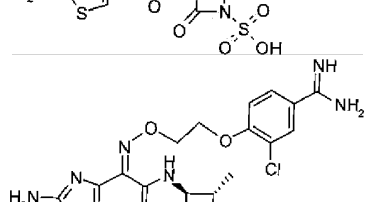
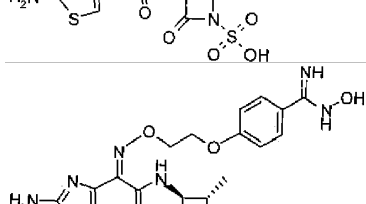
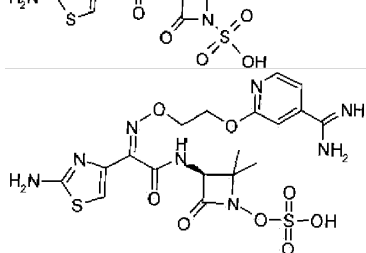
El compuesto del Ejemplo 78 se preparó tratando el compuesto del Ejemplo 24 con diisopropiletilamina seguido de [(Z)-1H-pirazol-1-il-metililiden]biscarbamato de di-terc-butilo a temperatura ambiente durante 15 horas (condiciones: véase, por ejemplo, el documento WO 2009/49028 A1). El compuesto del Ejemplo 60 se preparó tratando el compuesto del Ejemplo 59 con ácido fórmico como agente formilante. El compuesto del Ejemplo 63 se preparó tratando el compuesto de Ejemplo 64 con ácido fórmico como agente formilante.

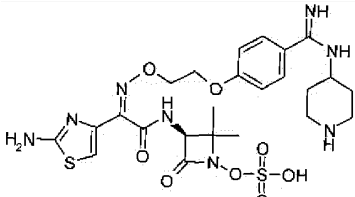
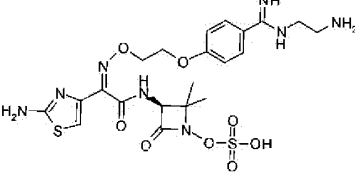
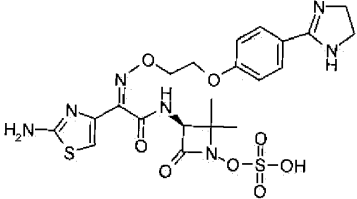
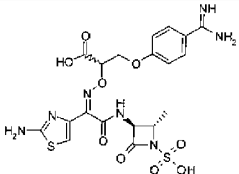
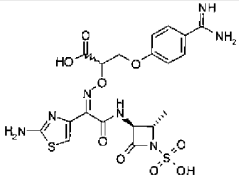
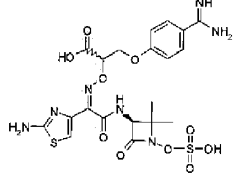
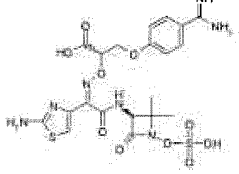
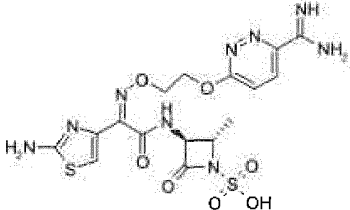
Por conveniencia del lector, las estructuras de los compuestos finales así como los bloques de construcción usados (1_x, 2_x y 3_x) se proporcionan en la tabla 3, a la que le sigue los datos analíticos para todos los ejemplos.

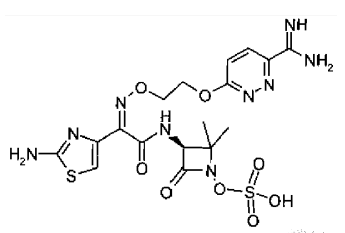
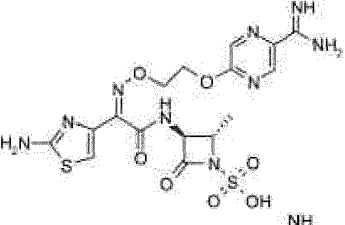
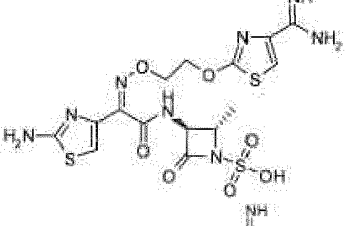
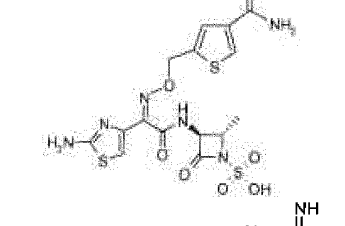
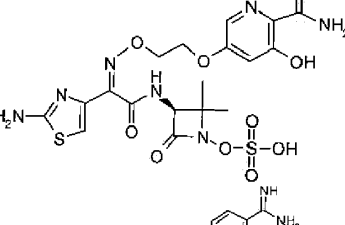
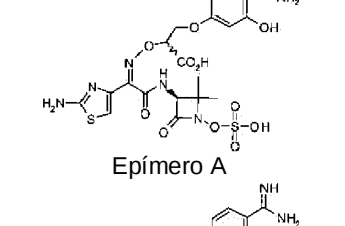
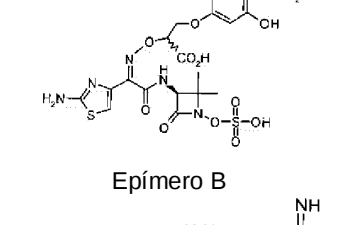
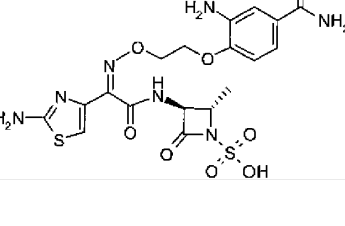
Tabla 3. Estructuras de los compuestos finales y bloques de construcción usados

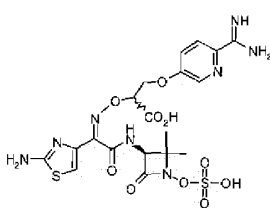
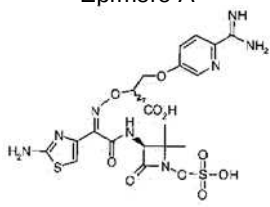
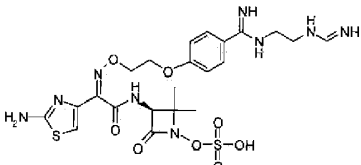
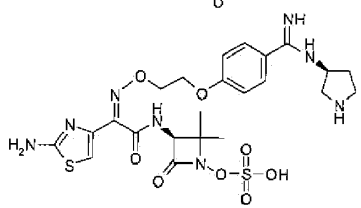
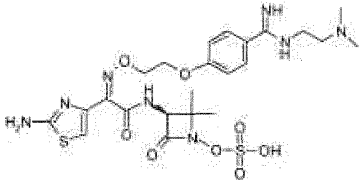
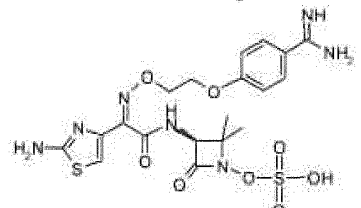
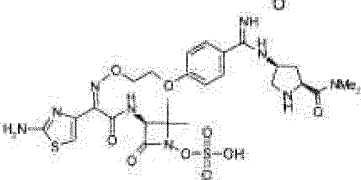
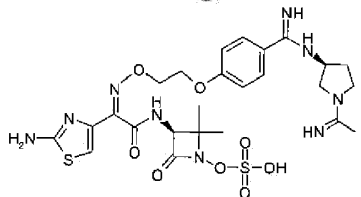
Ejemplo	Estructura	BB 1 (1_x)	BB 2 (2_x)	BB 3 (3_x)
1		1_5_11	2_1_1	3_44_6
2		1_1_1	2_1_1	3_44_6
3		1_1_1	2_1_1	3_32_5
4		1_5_11	2_1_1	3_32_5
5		1_1_1	2_1_1	3_34_5
6		1_1_1	2_1_1	3_10_6

7		1_5_11	2_1_1	3_10_6
8		1_1_1	2_1_1	3_25_6
9		1_1_1	2_1_1	3_01_6
10		1_4_7	2_1_1	3_01_6
11		1_3_1	2_1_1	3_01_6
12		1_6_9	2_1_1	3_01_6
13		1_5_11	2_1_1	3_46_3
14		1_1_1	2_1_1	3_46_3

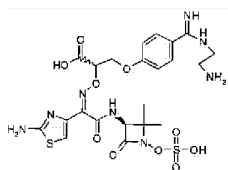
15		1_5_11	2_1_1	3_47_5
16		1_8_8	2_1_1	3_01_6
17		1_1_1	2_1_1	3_37_7
18		1_1_1	2_1_1	3_36_8
19		1_1_1	2_1_1	3_06_6
20		1_1_1	2_1_1	3_04_6
21		1_1_1	2_1_1	3_23_5
22		1_5_11	2_1_1	3_48_5

23		1_5_11	2_1_1	3_51_5
24		1_5_11	2_1_1	3_15_6
25		1_5_11	2_1_1	3_50_4
26A		1_1_1	2_1_1	3_45_9
Epímero A				
26B		1_1_1	2_1_1	3_45_9
Epímero B				
27A		1_5_11	2_1_1	3_45_9
Epímero A				
27B		1_5_11	2_1_1	3_45_9
Epímero B				
28		1_1_1	2_1_1	3_30_6

29		1_5_11	2_1_1	3_30_6
30		1_1_1	2_1_1	3_31_6
31		1_1_1	2_1_1	3_38_11
32		1_1_1	2_1_1	3_27_6
33		1_5_11	2_1_1	3_49_7
34A	 Epímero A	1_5_11	2_1_1	3_85_7
34B	 Epímero B	1_5_11	2_1_1	3_85_7
35		1_1_1	2_1_1	3_28_7

36A		1_5_11	2_1_1	3_60_7
Epímero A				
36B		1_5_11	2_1_1	3_60_7
Epímero B				
37		1_1_1	2_1_1	3_07_6
38		del ejemplo 24		
39		1_5_11	2_1_1	3_52_5
40		1_6_11	2_1_1	3_19_6
41		1_5_11	2_1_1	3_01_6
42		1_5_11	2_1_1	3_53_5
43		del ejemplo 39		

44A



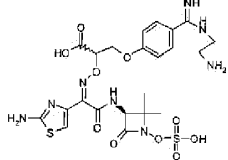
1_5_11

2_1_1

3_59_3

Epímero A

44B



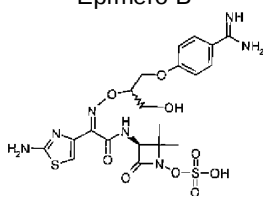
1_5_11

2_1_1

3_59_3

Epímero B

45A



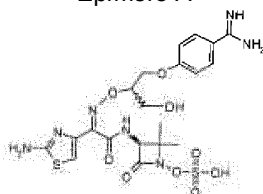
1_5_11

2_1_1

3_61_7

Epímero A

45B



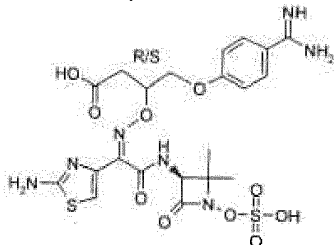
1_5_11

2_1_1

3_61_7

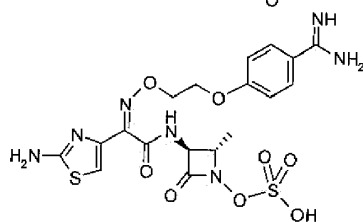
Epímero B

46



del ejemplo 81 (mezcla de epímeros)

47

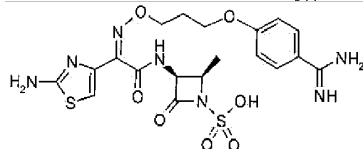


1_2_1

2_1_1

3_01_6

48

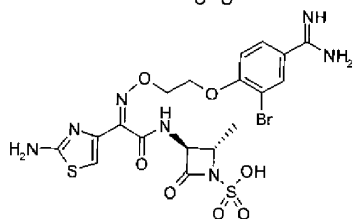


1_3_1

2_1_1

3_07_6

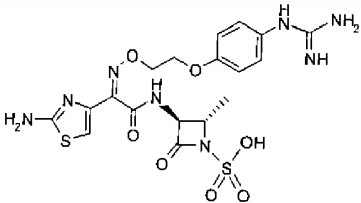
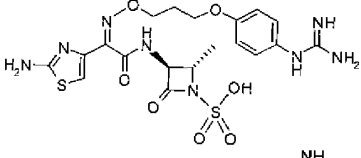
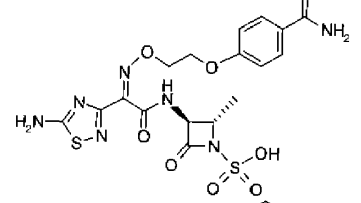
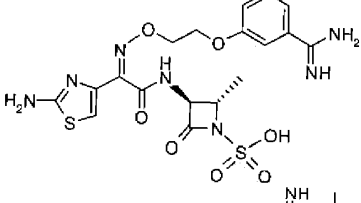
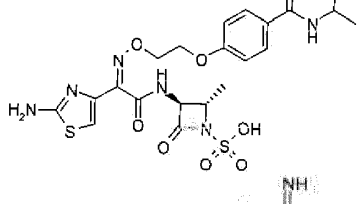
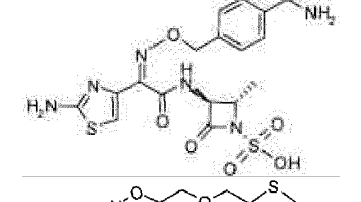
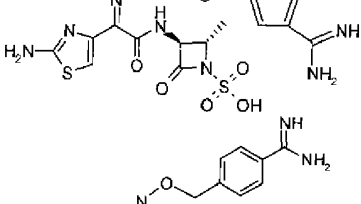
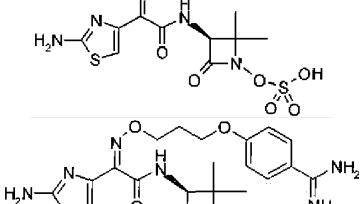
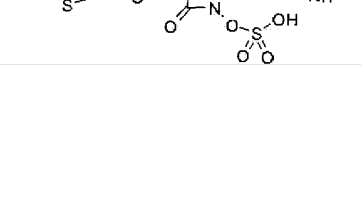
49

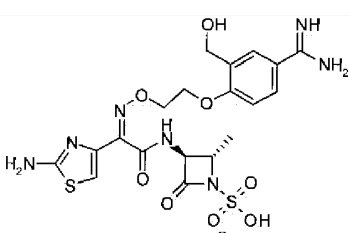
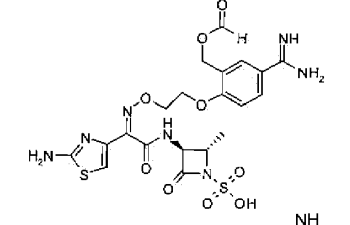
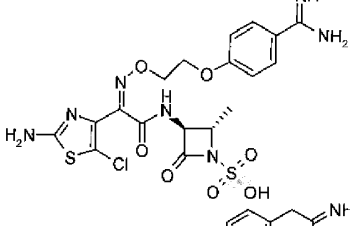
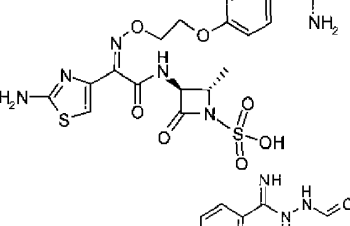
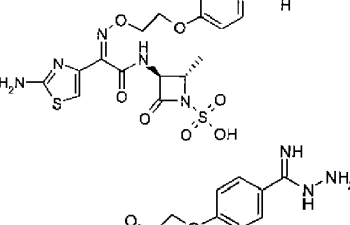
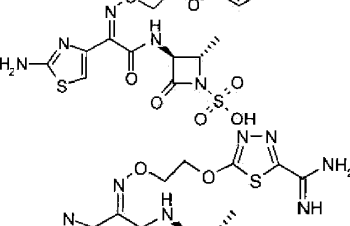
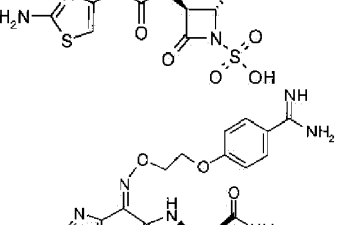
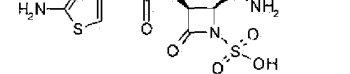


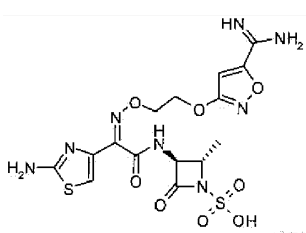
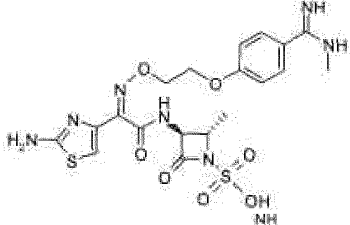
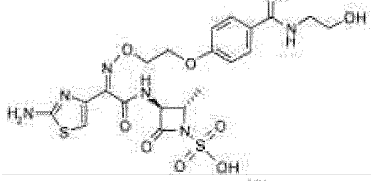
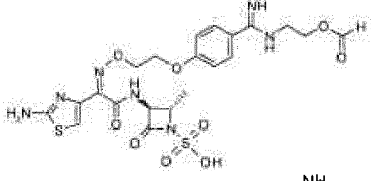
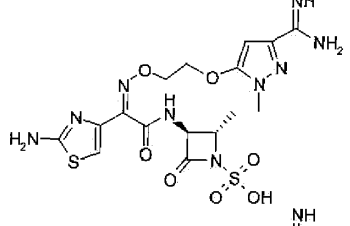
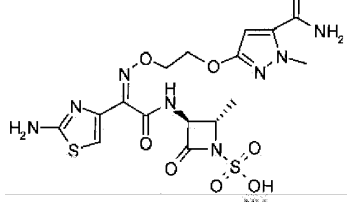
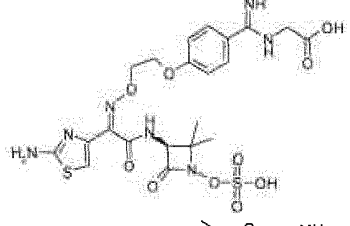
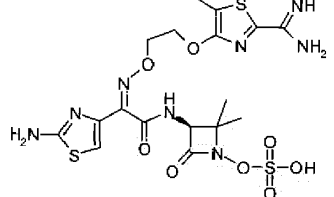
1_1_1

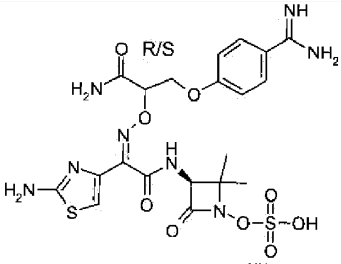
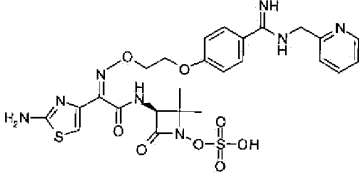
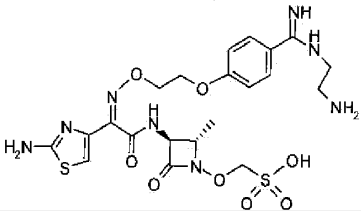
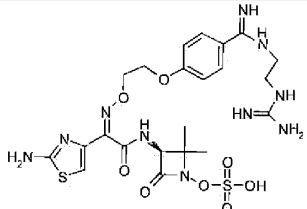
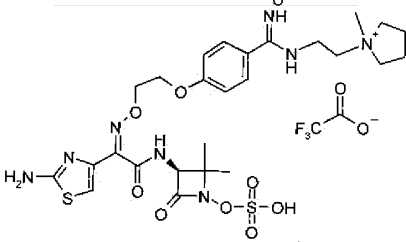
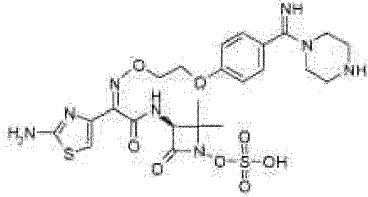
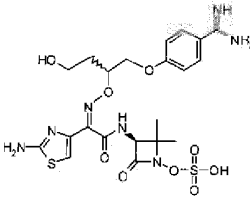
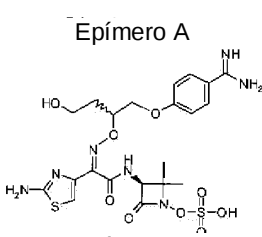
2_1_1

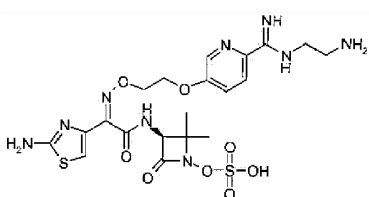
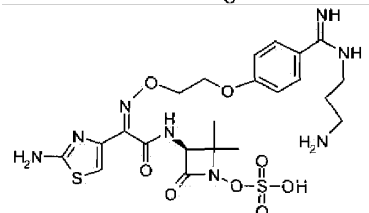
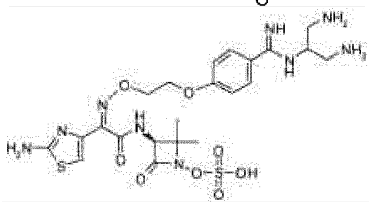
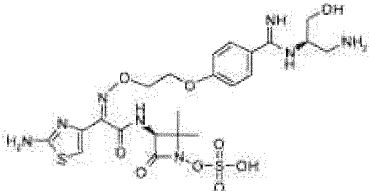
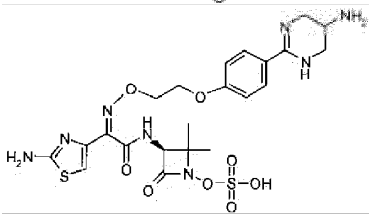
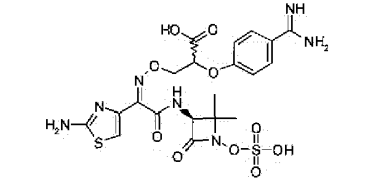
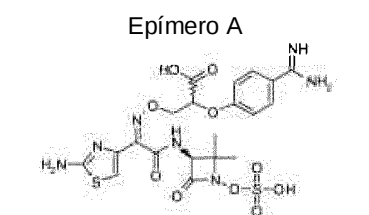
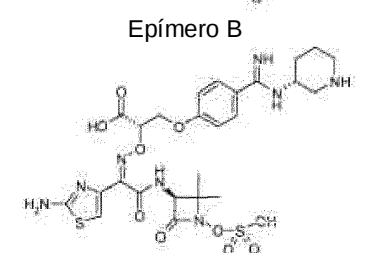
3_02_6

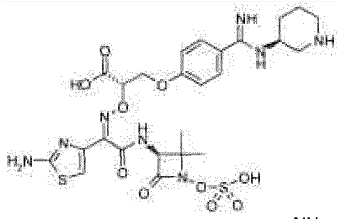
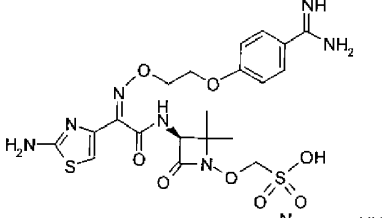
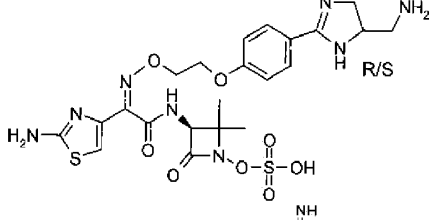
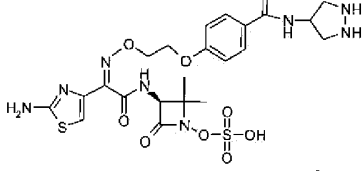
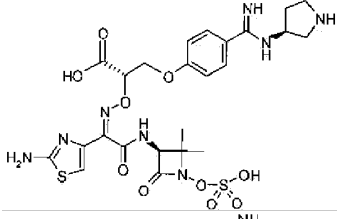
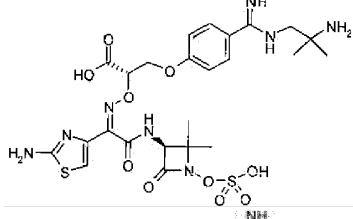
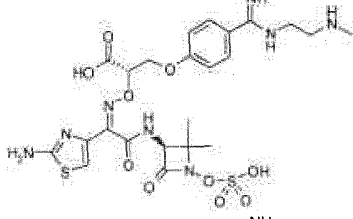
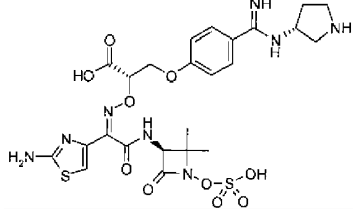
50		1_1_1	2_1_1	3_08_6
51		1_1_1	2_1_1	3_9_6
52		1_1_1	2_2_1	3_01_6
53		1_1_1	2_1_1	3_03_6
54		1_1_1	2_1_1	3_11_6
55		1_1_1	2_1_1	3_24_5
56		1_1_1	2_1_1	3_26_5
57		1_5_11	2_1_1	3_24_5
58		1_5_11	2_1_1	3_07_6

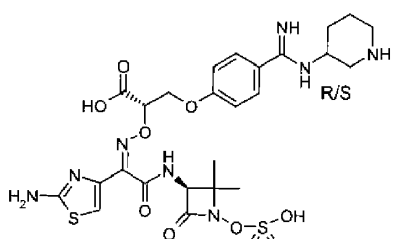
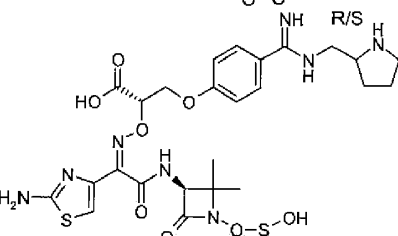
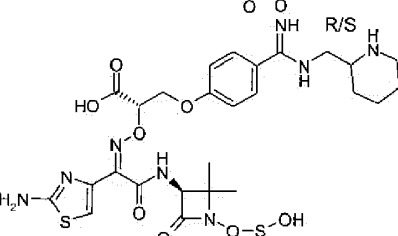
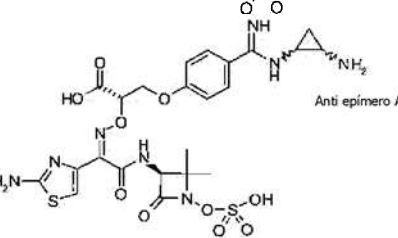
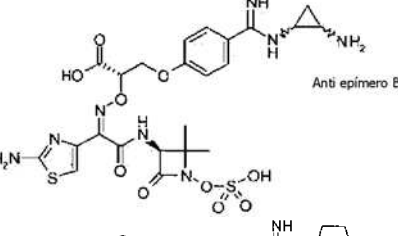
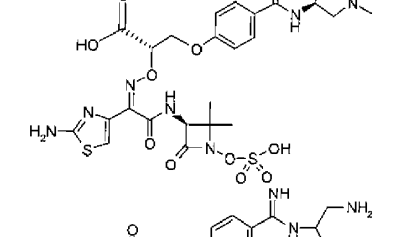
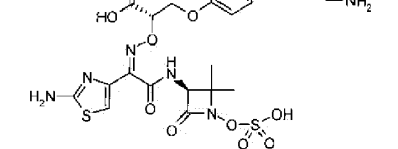
59		1_1_1	2_1_1	3_29_5
60		del ejemplo 59		
61		1_1_1	2_3_1	3_01_6
62		1_1_1	2_1_1	3_05_6
63		del ejemplo 64		
64		1_1_1	2_1_1	3_35_5
65		1_1_1	2_1_1	3_39_10
66		1_9_1	2_1_1	3_01_6

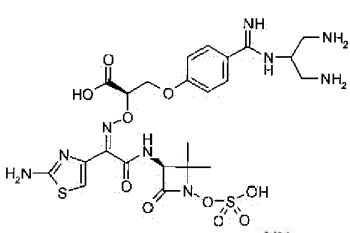
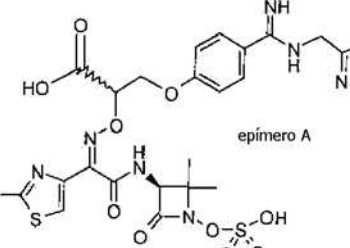
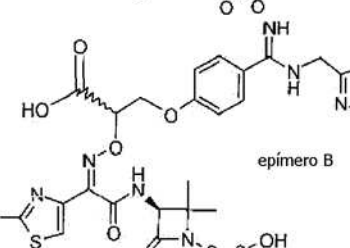
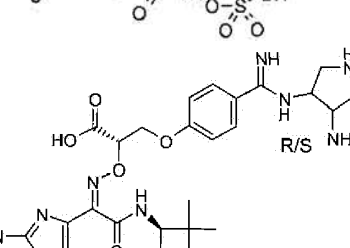
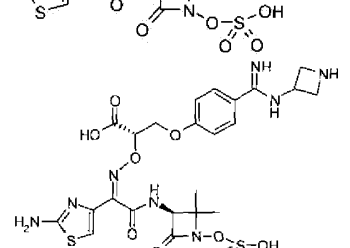
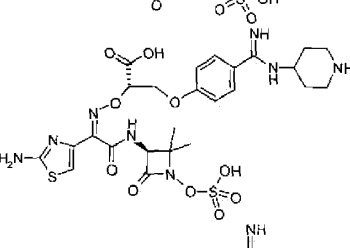
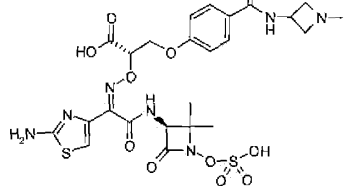
67		1_1_1	2_1_1	3_40_10
68		1_1_1	2_1_1	3_12_6
69		1_1_1	2_1_1	3_13_6
70		1_1_1	2_1_1	3_14_7
71		1_1_1	2_1_1	3_42_10
72		1_1_1	2_1_1	3_41_10
73		1_5_1	2_1_1	3_20_6
74		1_5_11	2_1_1	3_43_10

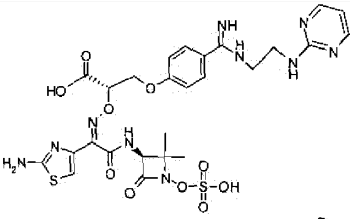
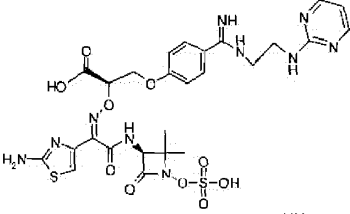
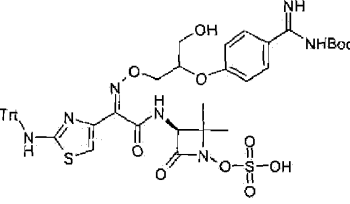
75		1_5_11	2_1_1	3_83_2
76		1_5_11	2_1_1	3_17_6
77		1_6_9	2_1_1	3_5_6
78		del ejemplo 24		
79		1_5_11	2_1_1	3_54_5
80		1_5_11	2_1_1	3_18_6
81A		1_5_11	2_1_1	3_58_8
Epímero A				
81B		1_5_11	2_1_1	3_58_8
Epímero B				

82		1_5_11	2_1_1	3_33_5
83		1_5_11	2_1_1	3_16_6
84		1_5_11	2_1_1	3_21_6
85		1_5_11	2_1_1	3_22_6
86		1_5_11	2_1_1	3_55_5
87A	 Epímero A	del ejemplo 112		
87B	 Epímero B	del ejemplo 112		
88		1_5_11	2_1_1	3_72_8

89		1_5_11	2_1_1	3_73_8
90		1_7_5	2_1_1	3_01_6
91		1_5_11	2_1_1	3_56_5
92		1_5_11	2_1_1	3_57_8
93		1_5_11	2_1_1	3_66_8
94		1_5_11	2_1_1	3_69_8
95		1_5_11	2_1_1	3_65_8
96		1_5_11	2_1_1	3_67_8

97		1_5_11	2_1_1	3_74_8
98		1_5_11	2_1_1	3_75_8
99		1_5_11	2_1_1	3_78_8
100A		1_5_11	2_1_1	3_63_8
100B		1_5_11	2_1_1	3_63_8
101		1_5_11	2_1_1	3_76_8
102		1_5_11	2_1_1	3_70_8

103		1_5_11	2_1_1	3_80_8
104		1_5_11	2_1_1	3_71_8
105		1_5_11	2_1_1	3_81_8
106		1_5_11	2_1_1	3_77_8
107		1_5_11	2_1_1	3_64_8
108		1_5_11	2_1_1	3_62_8
109		1_5_11	2_1_1	3_68_8

110		1_5_11	2_1_1	3_79_8
111		1_5_11	2_1_1	3_82_8
112		1_5_11	2_1_1	3_84_7

Datos analíticos para los ejemplos 1-112 (estructuras mostradas anteriormente):

Ejemplo 1

5

(2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[2-(4-carbamimidoil-3-hidroxifenoxi)etoxi]imino]-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,23 (s, 3 H), 1,40 (s, 3 H), 4,19 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,49 (s, 1 H), 6,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,76 (s, 1 H), 7,21 (br s, 2 H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 9,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H).

MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₁₉H₂₄N₇O₉S₂: 558,11. Encontrado: 558,14.

15 HPLC: 98,63%

Ejemplo 2

20 Ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[2-(4-carbamimidoil-3-hidroxifenoxi)etoxi]imino]acetil]amino}-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,33 (d, *J* = 6,2 Hz, 3 H), 3,67 (m., 1 H), 4,22 (m, 2H), 4,35 (m, 2H), 4,41 (m, 1H), 6,45 (br. s, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,79 (s, 1 H), 7,22 (m, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 9,32 (m, 1H).

25 MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₁₈H₂₀N₇O₈S₂: 526,08. Encontrado: 526,13.

HPLC: 91,43%

Ejemplo 3

30 Ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[2-[(6-carbamimidoilpiridin-3-il)oxi]etoxi]imino]acetil]amino}-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,35 (d, *J* = 6,2 Hz, 3 H), 3,66 (dd, *J* = 6,0 y 2,5 Hz, 1 H), 4,26-4,57 (m, 5 H), 6,78 (s, 1 H), 7,76 (dd, *J* = 8,9 y 2,7 Hz, 1 H), 8,26 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 8,52 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 8,95 (s, 2 H), 9,21-9,49 (m, 3 H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₁₇H₂₀N₈O₇S₂: 512,09. Encontrado: 512,53.

40 HPLC: 96,60%

Ejemplo 4

(2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((2-[(6-carbamimidopiridin-3-il)oxi]etoxi)imino)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,23 (s, 3 H), 1,40 (s, 3 H), 3,77 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 4,42 (d, J = 4,6 Hz, 3 H), 4,59 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,21 (s, 2 H), 7,74 (dd, J = 8,7 y 2,9 Hz, 1 H), 8,12-8,40 (m, 2 H), 8,49 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 9,44 (d, J = 8,2 Hz, 3 H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₁₈H₂₁N₈O₇S₂: 541,09. Encontrado: 541,23.

HPLC: 88,45%

Ejemplo 5

Ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((2-[(5-carbamimidopiridin-2-il)oxi]etoxi)imino)acetil]amino}-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,33 (d, J = 6,2 Hz, 3 H), 3,61 (dd, J = 6,0 y 2,5 Hz, 1 H), 4,35-4,49 (m, 3 H), 4,49-4,71 (m, 2 H), 6,79 (s, 1 H), 7,12 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,10 (dd, J = 8,7 y 2,5 Hz, 1 H), 8,64 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,86 (s, 4 H), 9,12-9,43 (m, 2 H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₁₇H₁₉N₈O₇S₂: 511,08. Encontrado: 511,13.

HPLC: 96,6%

Ejemplo 6

Ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((2-[(4-carbamimidofilfenil)sulfanil]etoxi)imino)acetil]amino}-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,40 (d, J = 5,8 Hz, 3 H), 3,28-3,40 (m, 2 H), 3,73 (dd, J = 6,0 y 2,5 Hz, 1 H), 4,25 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 4,44 (dd, J = 7,8 y 2,3 Hz, 1 H), 6,78 y 8,16 (2s, 1 H), 7,22 (br. s, 2 H), 7,57 (m, 2 H), 7,76 (m, 2 H), 8,85 (br. s, 2 H), 9,26 (s, 2 H), 9,21 (s, 1 H).

MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₁₈H₂₂N₇O₆S₃: 528,08. Encontrado: 527,97.

HPLC: 98,3%

Ejemplo 7

(2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((2-[(4-carbamimidofilfenil)sulfanil]etoxi)imino)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,29 (s, 3 H), 1,43 (s, 3 H), 3,38 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 4,25 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 4,61 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 7,5 (br. s, 2H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 8,82 (s, 2 H), 9,23 (s, 2 H), 9,46 (d, J = 7,8 Hz, 1 H).

MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₁₉H₂₄N₇O₇S₃: 558,09. Encontrado: 558,09.

HPLC: 92,85%

Ejemplo 8

Ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((2-[(4-carbamimidofilfenil)amino]etoxi)imino)acetil]amino}-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,36 (d, J = 6,2 Hz, 3 H), 3,45 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 3,66 (dd, J = 6,2 y 2,3 Hz, 1 H), 4,20 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 4,45 (dd, J = 8,0 y 2,5 Hz, 1 H), 6,66-6,86 (m, 3 H), 7,65 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 8,28 (br. s, 2 H), 8,77 (s, 2 H), 9,27 (d, J = 7,8 Hz, 1 H).

MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₁₈H₂₃N₈O₆S₂: 511,12. Encontrado: 510,96.

HPLC: 95,40%

Ejemplo 9

Ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[2-(4-carbamimidofenoxi)etoxi]imino]acetil]amino}-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,33 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 3,64 (dd, *J* = 6,1 y 2,7 Hz, 2 H), 4,34 (d, *J* = 5,3 Hz, 2 H), 4,36-4,49 (m, 3 H), 6,78 (s, 1 H), 7,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 8,67 (s, 2 H), 9,13 (s, 2 H), 9,31 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H).

10 MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₁₈H₂₁N₇O₇S₂: 512,09. Encontrado: 512,13.

HPLC: 99,00%

Ejemplo 10

15 (2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[2-(4-carbamimidofenoxi)etoxi]imino]-N-[(2R,3S)-2-metil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,11 (d, *J* = 6,2 Hz, 3 H), 4,20-4,44 (m, 5 H), 4,85-5,04 (m, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 7,18 (d, *J* = 8,2 Hz, 3 H), 7,80 (d, *J* = 8,9 Hz, 2 H), 8,67 (s, 2 H), 9,15 (s, 2 H), 9,34 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H).

MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₁₈H₂₂N₇O₈S₂: 528,10. Encontrado: 527,90.

HPLC: 92,10%

Ejemplo 11

30 Ácido (2R,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[2-(4-carbamimidofenoxi)etoxi]imino]acetil]amino}-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,33 (d, *J* = 6,2 Hz, 3 H), 3,64 (dd, *J* = 6,0 y 2,1 Hz, 1 H), 4,33 (br. s, 2 H), 4,35-4,47 (m, 3 H), 6,76 (s, 1 H), 7,15-7,27 (m, 4 H), 7,80 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 8,65 (br. s, 2 H), 9,12 (br. s, 2 H), 9,29 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H).

35 MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₁₈H₂₀N₇O₇S₂: 510,09. Encontrado: 510,02.

HPLC: 95,60%

Ejemplo 12

40 Ácido {[(2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[2-(4-carbamimidofenoxi)etoxi]imino]acetil]amino}-2-metil-4-oxoazetidin-1-il]oxi}metanosulfónico

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,30 (d, *J* = 7,8, 1 H), 3,96 (dd, *J* = 6,2 y 1,9 Hz, 1 H), 4,25-4,35 (m, 2 H), 4,35-4,47 (m, 4 H), 6,76 (s, 1 H), 7,11-7,29 (m, 4 H), 7,82 (d, *J* = 8,9 Hz, 2 H), 9,03 (br. s, 4 H), 9,25 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₁₉H₂₂N₇O₈S₂: 540,10. Encontrado: 540,10.

HPLC: 98,51%

Ejemplo 13

55 (2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[2-(4-carbamimidofenoxi)etoxi]imino]-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

55 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,23 (s, 3 H), 1,41 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 4,20-4,31 (m, 2 H), 4,40 (t, *J* = 4,3 Hz, 2 H), 4,59 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 6,89-7,06 (m, 1 H), 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 8,85 (s, 2 H), 9,11 (s, 2 H), 9,48 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H).

60 MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₂₀H₂₄N₇O₈S₂: 554,11. Encontrado: 554,14.

HPLC: 97,18%

Ejemplo 14

Ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[2-(4-carbamimidoil-3-metilfenoxi)etoxilimino]acetil]amino]-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,34 (d, J = 6,2 Hz, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 3,60 (dd, J = 6,0 y 2,5 Hz, 1 H), 4,24-4,31 (m, 2 H), 4,35-4,40 (m, 2 H), 4,43 (dd, J = 8,2 y 2,7 Hz, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 6,92-7,05 (m, 2 H), 7,21 (s, 2 H), 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,90 (br. s, 2 H), 9,09 (br. s, 2 H), 9,27 (d, J = 8,2 Hz, 1 H).

MS (ES⁺) *m/z*: [M-H]⁺ calc. para C₁₉H₂₂N₇O₇S₂: 524,10. Encontrado: 524,06.

HPLC: 96,56%

Ejemplo 15

(2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-[(2-carbamimidoilpiridin-4-il)oxi]etoxi)-imino]-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,22 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 4,36-4,44 (m, 4H), 4,57 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,61 (m, 1H), 9,20-9,40 (br. s, 2H), 9,45 (m, J = 8,2 Hz, 1H).

MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₁₈H₂₃N₈O₈S₂: 543,11. Encontrado: 543,08.

HPLC: 98,52%

Ejemplo 16

(2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[2-(4-carbamimidoilfenoxi)etoxilimino]-N-[2-oxo-1-(sulfooxi)-1-azaespiro[3,4]oct-3-il]etanamida

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,20-1,60 (m, 4H), 1,70-1,90 (m, 3H), 2,10-2,20 (m, 1H), 4,30 (br. s, 2H), 4,40 (br. s, 2H), 4,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,80 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 8,80 (br. s, 2H), 9,10 (br. s, 2H), 9,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₂₁H₂₆N₇O₈S₂: 568,13. Encontrado: 568,17.

HPLC: 97,04%

Ejemplo 17

Ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[2-(4-carbamimidoilfenoxi)-2-metilpropoxilimino]acetil]amino]-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,24-1,47 (d, 3H), 3,71 (br. s, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,44 (br. s, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,22 (br. s, 2H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,96 (br. s, 1H), 9,36 (br. s, 1H).

MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₂₀H₂₆N₇O₇S₂: 540,13. Encontrado: 540,17.

HPLC: 92,38%

Ejemplo 18

Ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[1-(4-carbamimidoilfenoxi)-2-metilpropan-2-il]oxilimino]acetil]amino]-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,28-1,46 (m, 9H), 3,66 (dd, J = 6,1 y 2,3 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 4,44 (dd, J = 7,9 y 2,5 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,09-7,31 (m, 4H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,65 (br. s, 2H), 8,98-9,20 (m, 3H).

MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₂₀H₂₆N₇O₇S₂: 540,13. Encontrado: 540,08.

HPLC: 97,8%

Ejemplo 19

Ácido (2S,3S)-3-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[2-(4-carbamimidoil-2-fluorofenoxi)etoxi]imino]acetil]amino]-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,34 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 4,27-4,52 (m, 4H), 6,77 (s, 1H), 7,40-7,54 (m, 1H), 7,78 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,80 (br. s, 2H), 9,19 (br. s, 2H), 9,31 (s, 1H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₁₈H₁₉N₇O₇S₂: 528,08. Encontrado: 528,06.

HPLC: 97,7%

Ejemplo 20

Ácido (2S,3S)-3-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[2-(4-carbamimidoil-2-clorofenoxi)etoxi]imino]acetil]amino]-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,35 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 3,66 (dd, J = 6,0 y 2,5 Hz, 1H), 4,44 (s, 4H), 6,76 (s, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,41 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,69-7,89 (m, 1H), 7,96 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,28 (d, J = 7,4 Hz, 4H).

MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₁₈H₂₁ClN₇O₇S₂: 546,06. Encontrado: 546,15.

HPLC: 99,0%

Ejemplo 21

Ácido (2S,3S)-3-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[2-(4-(N-hidroxycarbamimidoil)fenoxi]etoxi]imino]acetil]amino]-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,33 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 3,64 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,40-4,42 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,40 (br. s, 2H), 7,68 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 8,85 (br. s, 1H), 9,20 (br. s, 1H), 9,31 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 10,97 (s, 1H).

MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₁₈H₂₂N₇O₈S₂: 528,10. Encontrado: 528,15.

HPLC: 95,6%

Ejemplo 22

(2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[2-[[4-carbamimidoilpiridin-2-il]oxi]etoxi]imino]-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,23 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 4,38-4,41 (m, 2H), 4,50-4,54 (m, 2H), 4,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,32 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 9,30 (br. s, 1H), 9,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H).

MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₁₈H₂₃N₈O₈S₂: 543,11. Encontrado: 542,98.

HPLC: 91,72%

Ejemplo 23

(2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]-2-[[2-[4-[N-(piperidin-4-il)carbamimidoil]fenoxi]etoxi]imino]etanamida

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,21 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,51-1,57 (m, 2H), 1,82-1,90 (m, 2H), 2,52-2,68 (m, 2H), 3,04-3,13 (m, 2H), 3,66-3,79 (m, 1H), 4,26-4,32 (m, 2H), 4,40-4,43 (m, 2H), 4,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,21 (s, 2H), 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 9,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₂₄H₃₁N₈O₈S₂: 623,17. Encontrado: 622,94.

HPLC: 96,71%

Ejemplo 24

(2Z)-2-[(2-[4-[N-(2-Aminoetil)carbamimidol]fenoxi]etoxi)imino]-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆+TFA): δ = 1,18 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 2,48 (t, J = 1,7 Hz, 2H), 3,95 (s, 4H), 4,29-4,45 (m, 2H), 4,44-4,58 (m, 2H), 4,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,14-7,27 (m, 4H), 7,89 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 9,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 10,27 (s, 1H).

10 MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₂₁H₂₇N₈O₈S₂: 583,14. Encontrado: 583,14

HPLC: 98,64%

Ejemplo 25

15 (2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenoxi]etoxi)imino]-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆+TFA): δ = 1,19 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 3,94 (s, 4H), 4,33-4,43 (m, 2H), 4,47-4,56 (m, 2H), 4,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 9,69 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 10,26 (s, 1H), 12,05-12,49 (m, 3H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₂₁H₂₄N₇O₈S₂: 566,11: Encontrado: 566,16

25 HPLC: 98,64%

Ejemplo 26

30 Ácido (2S y 2R)-2-[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2S,3S)-2-metil-4-oxo-1-sulfoazetidin-3-il]amino]-2-oxoetiliden]amino]oxi)-3-(4-carbamidinoil-fenoxi)propanoico

Epímero A

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,29 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 3,61 (dd, J = 5,7 y 2,8 Hz, 1H), 4,31-4,55 (m, 3H), 4,82 (br. s., 1H), 6,53 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,11-7,30 (m, 4H), 7,78 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 8,85 (br. s., 2H), 9,08 (br. s., 2H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₁₉H₂₀N₇O₉S₂: 554,08. Encontrado: 554,20.

HPLC: 99,59% (RT: 11,050 min.).

40 Epímero B

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,33 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 3,75 (br. s., 1H), 4,33-4,58 (m, 3H), 4,85 (br. s., 1H), 6,51 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,15-7,29 (m, 4H), 7,78 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 8,75-8,91 (m, 2H), 9,09 (s, 2H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₁₉H₂₀N₇O₉S₂: 554,08. Encontrado: 554,20.

HPLC: 98,82% (RT: 11,168 min.).

Ejemplo 27

50 Ácido (2S y 2R)-2-[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]amino]-2-oxoetiliden]amino]oxi)-3-(4-carbamimidol-fenoxi)-propanoico

Epímero A

55 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,10 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 4,40 (m, 2H), 4,60 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,0 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,24 (br. s, 2H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,60 (s, 2H), 9,27 (s, 2H), 9,40 (d, J = 6,6 Hz, 1H). ¹⁹F NMR: -74.

60 MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₂₀H₂₂N₇O₁₀S₂: 584,09. Encontrado: 584,08.

HPLC: 97,15%.

Epímero B

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,24 (s, 3H), 1,420 (s, 3H), 4,45 (m, 2H), 4,60 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,0 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,24 (br. s, 2H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,64 (s, 2H), 9,18 (s, 2H), 9,40 (d, J = 6,6 Hz, 1H). ^{19}F NMR: -74.

MS (ES $^-$) m/z : [M-H] $^-$ calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{O}_{10}\text{S}_2$: 584,09. Encontrado: 584,08.

HPLC: 97,08%.

Ejemplo 28

Ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-[(6-carbamimidopiridazin-3-il)oxi]etoxi]imino)acetil]amino}-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,35 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 3,62 (dd, J = 6,3 y 2,8 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 7,9 y 2,6 Hz, 1H), 4,48 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,69-4,85 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,64 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 9,26 (d, J = 7,9 Hz, 1H).

MS (ES $^-$) m/z : [M-H] $^-$ calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_9\text{O}_7\text{S}_2$: 512,51. Encontrado: 512,08.

HPLC: 92,31%.

Ejemplo 29

(2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-[(6-carbamimidopiridazin-3-il)oxi]-etoxi]imino)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,24 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 4,45-4,52 (m, 2H), 4,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,68-4,84 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 7,62 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 9,23 (br. s., 2H), 9,46 (br. s, 1H), 9,69 (br. s, 2H).

MS (ES $^-$) m/z : [M-H] $^-$ calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_9\text{O}_8\text{S}_2$: 542,54. Encontrado: 542,13.

HPLC: 91,40%.

Ejemplo 30

Ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-[(5-carbamimidopirazin-2-il)oxi]-etoxi]imino)acetil]amino}-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,36 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 3,64 (dd, J = 6,3 y 2,5 Hz, 1H), 4,32-4,54 (m, 3H), 4,60-4,77 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 8,58 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,11 (s, 2H), 9,31 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 9,47 (s, 2H).

MS (ES $^-$) m/z : [M-H] $^-$ calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_9\text{O}_7\text{S}_2$: 512,51. Encontrado: 512,20.

HPLC: 95,45%.

Ejemplo 31

Ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-[(4-carbamimidopiridin-1,3-tiazol-2-il)oxi]etoxi]imino)acetil]amino}-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,37 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 3,58-3,72 (m, 1H), 4,36-4,55 (m, 3H), 4,64-4,76 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,91 (s, 2H), 9,14 (s, 2H), 9,33 (d, J = 7,9 Hz, 1H).

MS (ES $^-$) m/z : [M-H] $^-$ calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_8\text{O}_7\text{S}_3$: 517,55. Encontrado: 517,23.

HPLC: 98,78%.

Ejemplo 32

Ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(4-carbamimidofen-2-il)metoxi]imino]acetil]amino)-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,38 (d, J = 6,2 Hz, 3 H), 3,68 (dd, J = 6,2 y 2,6 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 7,9 y 2,6 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,61 (s, 1H), 8,49 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,66 (s, 2H), 9,17 (s, 2H), 9,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H).

10 MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₁₅H₁₈N₇O₆S₃: 488,54. Encontrado: 488,00.

HPLC: 95,07%.

Ejemplo 33

15 (2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(6-carbamimidofen-5-hidroxipiridin-3-il)oxi]etoxi]imino)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,23 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 4,34 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,44 (t, J = 4,1 Hz, 2H), 4,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,79 (s, 1 H), 6,97 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,61 (s, 2H), 8,84 (s, 2H), 9,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₁₈H₂₁N₈O₉S₂: 557,55. Encontrado: 557,08.

25 HPLC: 94,21%.

Ejemplo 34

30 Ácido (2S y 2R)-2-[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]amino]-2-oxoetiliden]amino]oxi)-3-(4-carbamimidofen-3-hidroxifenoxi)propanoico

Epímero A

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,19 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 4,30-4,40 (m, 2H), 4,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,25 (br s, 2H), 7,57 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,48 (s, 2H), 8,82 (s, 2H), 9,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 11,29 (s, 1H). ¹⁹F NMR: -74 ppm.

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₂₀H₂₂N₇O₁₁S₂: 600,08. Encontrado: 600,06.

40 HPLC: 91,6%.

Epímero B

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,24 (s, 3H), 1,420 (s, 3H), 4,45 (m, 2H), 4,60 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,0 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,24 (br s, 2H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,64 (s, 2H), 9,18 (s, 2H), 9,40 (d, J = 6,6 Hz, 1H). ¹⁹F NMR: -74 ppm.

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₂₀H₂₂N₇O₁₁S₂: 600,08. Encontrado: 600,06.

50 HPLC: 95,4%.

Ejemplo 35

55 Ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-[(2-amino-4-carbamimidofenoxi)etoxi]imino]-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetil]amino)-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

60 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,32 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 3,52-3,69 (m, 1H), 4,25-4,35 (m, 2H), 4,37-4,50 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 6,92-7,12 (m, 3H), 8,56 (s, 2H), 8,99 (s, 2H), 9,32 (d, J = 7,3 Hz, 1H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₁₈H₂₁N₈O₇S₂: 525,55. Encontrado: 525,16.

HPLC: 98,17%.

Ejemplo 36

Ácido (2S y 2R)-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il)amino)-2-oxoetiliden)amino}oxi)-3-[(6-carbamimidoilpiridin-3-il)oxi]propanoico

Epímero A

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,21 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 4,56 (m, 2H), 4,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,76-4,98 (br, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 8,8 y 2,9 Hz, 2H), 8,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,53 (s, J = 2,3 Hz, 1H), 9,09 (br. s, 2H), 9,34 (br. s, 2H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₁₉H₂₂N₈O₁₀S₂: 585,10. Encontrado: 585,15.

HPLC: 92,9%.

Epímero B

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,28 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 4,35-4,49 (m, 1H), 4,59 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,72-4,91 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,80 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,13 (br. s, 2H), 9,33 (br. s, 2H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₁₉H₂₂N₈O₁₀S₂: 585,10, Encontrado: 585,15.

HPLC: 91,5%.

Ejemplo 37

Ácido (2S,3S)-3-(((2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((3-(4-carbamimidoilfenoxi)propoxi)imino)acetil)amino)-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,27 (d, J = 8,20 Hz, 3H), 2,01-2,11 (m, 2H), 3,58-3,68 (m, 1H), 4,10-4,17 (m, 2H), 4,22 (t, J = 5,66 Hz, 2H), 4,43 (dd, J = 8,20, 2,73 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,98 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 8,66 (br. s., 2H), 9,07 (br. s., 2H), 9,33 (d, J = 8,20 Hz, 1H).

MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₁₉H₂₃N₇O₇S₂: 525,57. Encontrado: 526,27.

HPLC: 98,74%

Ejemplo 38

(2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[(3S)-1-hidroxi-2,2-dimetil-4-oxoazetidin-3-il]-2-({2-[4-(N-{2-[(iminometil)amino]etil}carbamimidoil)fenoxi]etoxi}imino)-etanamida

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆ + TFA): δ = 1,18 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 3,56 (br s, 4H), 4,340-4,37 (m, 2H), 4,50-4,52 (m, 2H), 4,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,15-7,18 (m, 2H), 7,71-7,73 (m, 2H), 7,96-7,98 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 9,00-9,10 (m, 2H), 9,32-9,53 (m, 2H), 9,61-9,69 (m, 2H).

MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₂₂H₃₀N₉O₈S₂: 612,17. Encontrado: 612,01.

HPLC: 90,08%

Ejemplo 39

(2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]-2-({2-[4-(N-[(3S)-pirrolidin-3-il]carbamimidoil)fenoxi]etoxi}imino)etanamida

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,21 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,79-1,97 (m, 1H), 2,12-2,20 (m, 1H), 2,80-2,97 (m, 1H), 3,00-3,15 (m, 3H), 4,14-4,20 (m, 1H), 4,26-4,30 (m, 2H), 4,38-4,42 (m, 2H), 4,58 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,14 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,71 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 9,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₂₃H₂₉N₈O₈S₂: 609,16. Encontrado: 609,00.

HPLC: 91,82%

Ejemplo 40

(2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[2-(4-{N-[2-(dimetilamino)etil]carbamidooil}fenoxi)etoxilimino}-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,19 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 2,50 (s, 6H), 3,34-3,53 (m, 2H), 3,68-3,84 (m, 2H), 4,21-4,37 (m, 2H), 4,37-4,50 (m, 2H), 4,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,99 Hz, 2H), 7,53 (br. s, 1H), 7,79 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 9,10 (s, 1H), 9,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 9,57 (br. s, 2H), 9,84 (br. s, 1H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₂₃H₃₁N₈O₈S₂: 611,17. Encontrado: 611,01

HPLC: 97,87%

Ejemplo 41

(2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[2-(4-carbamimidooilfenoxi)etoxilimino}-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,21 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 4,19-4,50 (m, 4H), 4,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,06-7,31 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,67 (s, 2H), 9,14 (s, 2H), 9,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₁₉H₂₃N₇O₈S₂: 542,10. Encontrado: 542,01.

HPLC: 92,4%.

Ejemplo 42

(4S)-4-[[[4-[2-[[[(1Z)-1-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]amino]-2-oxoetiliden]amino]oxi]etoxi]fenil](imino)metil]amino}-N,N-dimetil-L-prolinamida

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,19 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 2,03-2,10 (m, 1H), 2,40-2,50 (m, 1H), 2,80-3,10 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,27-4,32 (m, 2H), 4,40-4,43 (m, 2H), 4,44-4,53 (m, 1H), 4,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,65-4,75 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,20-7,39 (m, 1H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,71-8,85 (m, 1H), 9,18 (br. s, 1H), 9,35-9,47 (m, 2H), 9,59 (br. s, 1H), 9,89-10,01 (m, 1H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₂₆H₃₄N₉O₉S₂: 680,19. Encontrado: 680,05.

HPLC: 91,92%

Ejemplo 43

(2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]-2-[[2-(4-{N-[(3S)-1-etanimidoilpirrolidin-3-il]carbamidooil}fenoxi)etoxilimino}etanamida

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,19 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 2,25 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 3,49-3,65 (m, 2H), 3,69-3,83 (m, 3H), 3,85-3,98 (m, 1H), 4,28-1,30 (m, 2H), 4,40-4,42 (m, 2H), 4,47-4,49 (m, 1H), 4,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,18 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,24-7,40 (m, 1H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,45 (s, 1H), 9,15-9,35 (m, 2H), 9,44 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 9,45-9,55 (m, 1H), 9,61-9,70 (m, 1H).

MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₂₅H₃₄N₉O₈S₂: 652,20. Encontrado: 651,92.

HPLC: 86,7%

Ejemplo 44

Ácido (2R y 2S)-3-[4-[N-(2-aminoetil)carbamidooil]fenoxi]-2-[[[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]amino]-2-oxoetiliden]amino]oxi]propanoico

Epímero A

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,26 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 3,14-3,21 (m, 2H), 3,57-3,62 (m, 2H), 4,37-4,46 (m, 2H), 4,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,95-4,96 (m, 1H), 6,51 (br. s, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,23 (br. s, 2H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,87 (br. s, 3H), 8,98 (br. s, 1H), 9,38 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 9,48 (br. s, 2H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₂₂H₂₇N₈O₁₀S₂: 627,13. Encontrado: 626,99.

HPLC: 97,08% (RT: 8,435 min.).

Epímero B

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,22 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 3,15-3,22 (m, 2H), 3,57-3,62 (m, 2H), 4,42-4,44 (m, 2H), 4,56 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,95-4,99 (m, 1H), 6,50 (br. s, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,18-7,22 (m, 4H), 7,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,84 (br. s, 3H), 8,98 (br. s, 1H), 9,35 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 9,43-9,47 (br. s, 2H).

10 MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₂₂H₂₇N₈O₁₀S₂: 627,13. Encontrado: 626,99.

HPLC: 97,02% (RT: 8,793 min.).

Ejemplo 45

15 (2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((2R y 2S)-1-(4-carbamimidoilfenoxi)-3-hidroxipropan-2-il)oxi)imino)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

Epímero A

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,20 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 3,59-3,77 (m, 2H), 4,21-4,29 (m, 2H), 4,38-4,44 (m, 1H), 4,56 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,81 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 8,66 (s, 2H), 9,14 (s, 2H), 9,37 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H).

25 MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₂₀H₂₄N₇O₉S₂: 570,11. Encontrado: 570,08.

HPLC: 87,39% (RT: 2,210 min.).

Epímero B

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,21 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 3,65-3,72 (m, 2H), 4,15-4,22 (m, 1H), 4,24-4,30 (m, 1H), 4,38-4,44 (m, 1H), 4,56 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 7,79 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 8,64 (s, 2H), 9,12 (s, 2H), 9,34 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H).

35 MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₂₀H₂₄N₇O₉S₂: 570,11. Encontrado: 570,08.

HPLC: 92,48% (RT: 2,317 min.).

Ejemplo 46

40 Ácido 3-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il)amino)-2-oxoetiliden)amino)oxi)-4-(4-carbamimidoilfenoxi)butanoico

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,24 (d, 3H), 1,40 (s, 3H), 2,65-2,76 (m, 2H), 4,26 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,57 (dd, *J* = 7,6 y 3,7 Hz, 1H), 4,77 (br. s, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,18 (dd, *J* = 9,0 y 3,1 Hz, 2H), 7,23-7,32 (br. s, 2H), 7,81 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 8,70 (br. s, 2H), 9,13 (s, 2H), 9,36 (m, 1H).

MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₂₁H₂₅N₇O₁₀S₂: 600,11. Encontrado: 599,98.

50 HPLC: 95,2%.

Ejemplo 47

55 (2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[2-(4-carbamimidoilfenoxi)etoxi]imino]-N-[(2S,3S)-2-metil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,32 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 3,90 (m, 1H), 4,28-4,48 (m, 2H), 4,40-4,48 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 7,28-7,32 (m, 3H), 7,80 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 8,67 (s, 2H), 9,15 (s, 2H), 9,44 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H).

60 MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₁₈H₂₂N₇O₈S₂: 528,10. Encontrado: 528,10

HPLC: 92,75%.

Ejemplo 48

Ácido (2R,3S)-3-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[3-(4-carbamimidoilfenoxi)propoxilimino]acetil]amino]-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,30 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 2,08 (m, 2H), 3,17-4,25 (m, 5H), 4,44 (dd, J = 2,4 y 7,8 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,11 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,68 (s, 2H), 9,09 (s, 2H), 9,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H).

MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₁₉H₂₄N₇O₇S₂: 526,12. Encontrado: 526,08.

HPLC: 94,79%.

Ejemplo 49

Ácido (2S,3S)-3-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[2-(2-bromo-4-carbamimidoil-fenoxi)etoxilimino]acetil]amino]-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,36 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 3,67 (dd, J = 2,7 y 5,8 Hz, 1H), 4,36-4,52 (m, 5H), 6,79 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,80 (br. s., 2H), 9,20 (br. s., 2H), 9,30 (br. s., 1H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₁₈H₂₀BrN₇O₇S₂: 590,00; encontrado: 589,88.

HPLC: 93,93%.

Ejemplo 50

Ácido (2S,3S)-3-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[2-(4-carbamimidamidofenoxi)etoxilimino]acetil]amino]-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,64 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,42 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,17 (s, 6H), 9,34 (s, 1H), 9,36 (s, 1H).

MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₁₈H₂₂N₈O₇S₂: 527,10. Encontrado: 527,02.

HPLC: 93,93%.

Ejemplo 51

Ácido (2S,3S)-3-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[3-(4-carbamimidamidofenoxi)propoxilimino]acetil]amino]-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,35 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,07 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 4,06 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,23 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,50 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,16 (br. s., 6H), 9,33 (s, 1H), 9,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₁₉H₂₄N₈O₇S₂: 541,12. Encontrado: 541,01.

HPLC: 95,00%.

Ejemplo 52

(2Z)-2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-[[2-(4-carbamimidoilfenoxi)etoxil-imino]-N-[(2S,3S)-1-hidroxi-2-metil-4-oxoazetidin-3-il]etanamida

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,32 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 3,57 (m, 2H), 4,34 (m, 2H), 4,40 (dd, J = 2,4 y 7,6 Hz, 2H), 4,49 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,16 (s, 2H), 8,67 (s, 2H), 9,13 (s, 2H), 9,33 (s, 2H).

MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₁₇H₂₀N₈O₇S₂: 512,09. Encontrado: 512,85.

HPLC: 91,20%.

Ejemplo 53

Ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-(3-carbamimidofenoxi)etoxi]imino)acetil]amino}-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,33 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 3,66 (qd, J = 2,5 y 6,0 Hz, 1H), 4,26-4,36 (m, 2H), 4,36-4,51 (m, 3H), 6,82 (s, 1H), 7,30-7,41 (m, 3H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,94 (br. s, 2H), 9,25 (br. s, 2H), 9,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₁₈H₂₁N₇O₇S₂: 512,09. Encontrado: 511,97.

HPLC: 90,81%.

Ejemplo 54

Ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-{4-[N-(propan-2-il)carbamimidofenoxi]etoxi]imino)acetil]amino)-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,23 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,31 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 3,6 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,29 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 4,39 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 7,17 (m, 4H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,68 (s, 2H), 9,06 (br. s, 1H), 9,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₂₁H₂₆N₇O₇S₂: 552,13. Encontrado: 551,90.

HPLC: 94,27%.

Ejemplo 55

Ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(4-carbamimidobencil)oxi]imino}-acetil]amino}-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 3,65 (dd, J = 2,5 y 6,0 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 2,9 y 7,9 Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,28 (br. s, 2H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,86 (s, 2H), 9,24 (s, 1H), 9,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H).

MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₁₇H₂₀N₇O₆S₂: 482,09. Encontrado: 481,93.

HPLC: 96,47%.

Ejemplo 56

Ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(2-[(4-carbamimidofenoxi]metoxi)etoxi]imino)acetil]amino}-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,36 (d, 3H), 3,61-3,80 (m, 3H), 4,16-4,28 (m, 2H), 4,41 (dd, J = 7,9, 2,6 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,45 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,70 (br. s, 2H), 9,10 (br. s, 2H), 9,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₁₇H₂₀N₇O₇S₃: 530,59. Encontrado: 530,07.

HPLC: 97,62%.

Ejemplo 57

(2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(4-carbamimidobencil)oxi]imino}-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,22 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 4,60-4,66 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,22 (s, 1H), 9,07-9,17 (m, 2H), 9,19-9,27 (m, 1H), 9,59 (d, J = 7,9 Hz, 1H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₁₈H₂₀N₇O₇S₂: 510,08. Encontrado: 510,16.

HPLC: 99,75%.

Ejemplo 58

(2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[3-(4-carbamimidoilfenoxi)propoxi]imino-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,23 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 2,03-2,13 (m, 2H), 4,17 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,23 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,60 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,16 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,67 (s, 2 H), 9,12 (s, 2H), 9,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H).

10 MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₂₀H₂₅N₇O₈S₂: 556,12. Encontrado: 556,14.

HPLC: 98,10%.

Ejemplo 59

15 Ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-[4-carbamimidoil-2-(hidroximetil)fenoxi]etoxi]imino)acetil]-amino]-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

20 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ = 1,45 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,82 (dd, J = 2,7 y 6,1 Hz, 1H), 4,39-4,49 (m, 1H), 4,50-4,62 (m, 2H), 4,66-4,81 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 2,3 y 8,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₁₉H₂₃N₇O₈S₂: 540,1. Encontrado: 540,1.

25 HPLC: 86,90%.

Ejemplo 60

30 Ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-[4-carbamimidoil-2-[(formiloxi)-metil]fenoxi]etoxi]imino)acetil]-amino]-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,33 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 3,62 (dd, J = 2,5 y 6,0 Hz, 1H), 4,27-4,50 (m, 3H), 5,23 (s, 2H), 6,75 (s, 2H), 7,21 (s, 0H), 7,31 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,65-7,93 (m, 3H), 8,27-8,43 (m, 2H), 9,11 (br. s, 1H), 9,28 (d, 2H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₂₀H₂₂N₇O₉S₂: 568,09. Encontrado: 568,09.

HPLC: 86,60%.

Ejemplo 61

40 Ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-5-cloro-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-[4-carbamimidoilfenoxi]etoxi]imino)acetil]amino]-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,31 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 3,60 (m, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,42 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,80 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 8,66 (s, 2H), 9,12 (s, 2H), 9,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₁₈H₂₀ClN₇O₇S₂: 544,05. Encontrado: 544,14.

50 HPLC: 97,10%.

Ejemplo 62

55 Ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-[4-(2-amino-2-iminoetil)fenoxi]etoxi]imino)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetil]amino]-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

60 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,23-1,46 (m, 3H), 2,49 (br. s., 1H), 3,56-3,75 (m, 2H), 4,09-4,27 (m, 2H), 4,27-4,52 (m, 2H), 6,56-6,83 (m, 1H), 6,86-7,04 (m, 2H), 7,17-7,43 (m, 3H), 8,32-8,53 (m, 2H), 8,82-9,10 (m, 2H), 9,26 (s, 1H).

MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₁₉H₂₄N₇O₇S₂: 526,12. Encontrado: 526,13.

HPLC: 95,50%.

Ejemplo 63

Ácido (2S,3S)-3-(((2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-{4-[(2-formilhidrazinil)(imino)-metil]fenoxi}etoxi)imino]acetil)-amino)-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,34 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 3,44 (br. s., 2H), 3,61-3,73 (m, 1H), 4,30-4,38 (m, 2H), 4,38-4,48 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,23 (s, 1H), 9,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 9,41 (br. s, 1H), 9,80 (br. s, 1H), 10,73 (s, 1H).

10 MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₁₉H₂₃N₈O₈S₂: 555,56. Encontrado: 555,23.

HPLC: 92,05%.

Ejemplo 64

15 Ácido (2S,3S)-3-(((2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-{4-[hidrazinil(imino)metil]fenoxi}etoxi)imino]acetil)amino)-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,40 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 3,58-3,71 (m, 1H), 4,26-4,36 (m, 2H), 4,35-4,51 (m, 3H), 5,13-5,31 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,28 (br. s, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,78 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,72 (br. s, 1H), 9,26 (br. s, 2H), 10,75 (br. s, 1H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₁₈H₂₁N₈O₇S₂: 525,54. Encontrado: 525,31.

25 HPLC: 96,80%.

Ejemplo 65

30 Ácido (2S,3S)-3-(((2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-{[5-carbamimidoil]-1,3,4-tiadiazol-2-il)oxi]etoxi)imino)acetil)-amino)-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,39 (d, J = 6,25 Hz, 3H), 3,64 (dd, J = 6,1 y 2,5 Hz, 1H), 4,38-4,52 (m, 3H), 4,81 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 9,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 9,42 (s, 2H), 9,78 (s, 2H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M+H]⁻ calc. para C₁₄H₁₇N₉O₇S₃: 518,04. Encontrado: 518,17.

HPLC: 94,0%.

Ejemplo 66

40 Ácido (2S,3S)-3-(((2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-{4-carbamimidoilfenoxi}-etoxi)imino]acetil)amino)-2-carbamoi-4-oxoazetidin-1-sulfónico

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 4,35 (m, 4H), 5,26-5,43 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,19-7,24 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 8,55-8,82 (m, 2H), 9,05-9,33 (m, 2H).

MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₁₈H₂₁N₈O₈S₂: 541,09. Encontrado: 541,23.

HPLC: 91,2%.

Ejemplo 67

55 Ácido (2S,3S)-3-(((2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-{[3-carbamimidoil]-1,2-oxazol-5-il)oxi]etoxi)imino)acetil)amino)-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

60 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,38 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 3,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,32-4,51 (m, 5H), 6,76 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,23 (s, 3H), 8,32 (s, 2H), 9,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H).

MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₁₅H₁₈N₈O₈S₂: 503,06. Encontrado: 503,20.

HPLC: 91,9%.

Ejemplo 68

Ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-[4-(N-metilcarbamimidoil)-fenoxi]etoxi)imino]acetil]amino}-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,33 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,61-3,67 (m, 1H), 4,29-4,35 (m, 2H), 4,38-4,42 (m, 2H), 4,43 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,21 (s, 2H), 7,72 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,41-8,47 (m, 1H), 9,28 (d, J = 8,2 Hz, 1H).

10 MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₁₉H₂₂N₇O₇S₂: 524,55. Encontrado: 524,25.

HPLC: 97,51%.

Ejemplo 69

15 Ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-[4-(N-(2-hidroxi)etil)carbamimidoil]fenoxi]etoxi)imino]acetil]amino}-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,32 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 3,42-3,48 (m, 2H), 3,56-3,71 (m, 2H), 4,22-4,36 (m, 3H), 4,36-4,51 (m, 4H), 6,74 (s, 1H), 7,11-7,26 (m, 4H), 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,30 (s, 1H), 9,27 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₂₀H₂₄N₇O₈S₂: 554,58. Encontrado: 554,26.

HPLC: 97,00%.

Ejemplo 70

30 Ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-[4-(N-[2-(formiloxi)etil]carbamimidoil]fenoxi)etoxi]imino]acetil]amino}-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,31 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 3,40-3,42 (m, 2H), 3,58-3,71 (m, 2H), 4,26-4,36 (m, 4H), 4,36-4,44 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 7,15-7,24 (m, 4H), 7,68 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,27 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

35 MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₂₁H₂₄N₇O₉S₂: 582,59. Encontrado: 582,27.

HPLC: 91,79%.

Ejemplo 71

40 Ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-[(3-carbamimidoil-1-metil-1H-pirazol-5-il)oxi]etoxi)imino]acetil]amino}-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,37 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 3,65-3,68 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,30-4,37 (m, 2H), 4,41 (m, 3H), 6,50 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 8,36 (br. s., 1H), 9,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₁₆H₂₁N₉O₇S₂: 516,10. Encontrado: 516,10.

HPLC: 96,30%.

Ejemplo 72

55 Ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-[(5-carbamimidoil-1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]etoxi)imino]acetil]amino}-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,35 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 3,53-3,72 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,34 (d, J = 5,5 Hz, 4H), 4,38-4,51 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,21 (br. s., 2H), 8,17 (s, 1H), 9,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₁₆H₂₁N₉O₇S₂: 514,10. Encontrado: 514,16.

HPLC: 97,70%.

Ejemplo 73

N-[4-[2-(((1*Z*)-1-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((3*S*)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidín-3-il)amino)-2-oxoetiliden]amino]etoxi]fenil]imino)-metil]glicina

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,22 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 2,31 (dt, *J* = 1,9 y 3,6 Hz, 1H), 2,61-2,68 (m, 2H), 4,24-4,31 (m, 2H), 4,35-4,41 (m, 2H), 6,58 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,19 (s, 2H), 7,71 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 8,42 (br. s., 1H), 9,43 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H).

10 MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₂₁H₂₄N₇O₁₀S₂: 598,59, Encontrado: 598,12.

HPLC: 84,19%.

Ejemplo 74

15 (2*Z*)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((2-((2-carbamimidóil-5-metil-1,3-tiazol-4-il)oxi)etoxi)imino)-*N*-[(3*S*)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidín-3-il]etanamida

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,22 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 4,38 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 4,54 (q, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,57 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 8,17 (s, 1H), 9,45 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H).

MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₁₇H₂₂N₈O₈S₃: 563,07. Encontrado: 563,09.

HPLC: 98,60%.

Ejemplo 75

25 2-(((1*Z*)-1-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((3*S*)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidín-3-il)amino)-2-oxoetiliden]amino)oxi)-3-(4-carbamimidóilfenoxi)propanamida

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,15 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 4,33-4,47 (m, 1H), 4,56-4,66 (m, 2H), 4,80-4,91 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,12-7,23 (m, 2H), 7,74-7,90 (m, 2H), 8,74 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,70 (s, 1H).

35 MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₂₀H₂₃N₈O₉S₂: 583,10. Encontrado: 582,90.

HPLC: 75,70%.

Ejemplo 76

40 (2*Z*)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-*N*-[(3*S*)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidín-3-il]-2-[(2-[4-[*N*-(piridin-2-ilmetil)carbamimidóil]fenoxi)etoxi)imino]etanamida

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,22 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 4,29 (br. s., 2H), 4,41 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 4,59 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 7,11-7,25 (m, 4H), 7,36 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,71-7,92 (m, 3H), 8,38 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 9,45 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₂₅H₂₇N₈O₈S₂: 631,66. Encontrado: 631,06.

HPLC: 95,66%.

Ejemplo 77

55 Ácido [[(2*S*,3*S*)-3-[(2*Z*)-2-[(2-[4-[*N*-(2-aminoetil)carbamimidóil]fenoxi)etoxi)imino]-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetil]-amino-2-metil-4-oxoazetidín-1-il]oxi]metanosulfónico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,37 (d, *J* = 5,8 Hz, 3H), 3,17-3,31 (m, 2H), 3,64-3,76 (m, 2H), 3,96-4,06 (m, 1H), 4,33-4,53 (m, 6 H), 4,60 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,82-7,92 (m, 2H), 8,00 (br. s, 2H), 9,08 (br. s, 1H), 9,46-9,64 (m, 3H).

60 MS (ES⁻) *m/z*: [M-14]⁻ calc. para C₂₁H₂₇N₈O₈S₂: 583,14. Encontrado: 582,75.

HPLC: 87,53%.

Ejemplo 78

(2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-{4-[N-(2-carbamimidamidoetil)carbamimidoil]fenoxi}etoxi)imino]-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,19 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 3,35-3,41 (m, 2H), 3,47-3,53 (m, 4H), 4,25-4,35 (m, 2H), 4,36-4,46 (m, 2H), 4,58 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,25 (br. s, 2H), 7,71-7,77 (m, 3H), 8,96 (s, 1H), 9,41 (br. s, 1H), 9,44 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 9,57 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H).

MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₂₂H₃₁N₁₀O₈S₂: 627,18. Encontrado: 626,92.

HPLC: 91,16%.

Ejemplo 79

Cloruro de 1-(2-{[4-[2-[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]amino]-2-oxoetiliden]amino}oxi]etoxi]fenil}(imino)-metil]amino}etil)-1-metilpirrolidinio

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,17 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 2,13 (br. s, 4H), 3,49-3,56 (m, 2H), 3,59-3,63 (m, 2H), 3,67-3,71 (m, 2H), 3,87-3,89 (m, 2H), 4,31-4,33 (m, 2H), 4,41-4,43 (m, 2H), 4,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,26 (br.s, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 9,14 (br. s, 1H), 9,43 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 9,60-9,63 (m, 2H).

MS (ES⁺) *m/z*: M⁺ calc. para C₂₆H₃₇N₈O₈S₂: 653,22. Encontrado: 653,05.

HPLC: 96,65%.

Ejemplo 80

(2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]-2-[(2-{4-[imino(piperazin-1-il)metil]fenoxi}etoxi)imino]etanamida

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,16 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 3,26 (br. s., 2H), 3,59 (br. s., 2H), 3,88 (br. s., 2H), 4,30 (br. s., 2H), 4,42 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 4,57 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,26-7,33 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 9,09 (br. s., 2H), 9,32 (br. s., 1H), 9,44 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 9,64 (s, 1H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₂₃H₂₉N₈O₈S₂: 609,15. Encontrado: 609,13.

HPLC: 89,11%.

Ejemplo 81

(2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(1-(4-carbamimidamidoilfenoxi)-4-hidroxibutan-2-il)oxi]imino)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

Epímero A

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,27 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,14 (, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,21 (s, 2H), 7,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,46 (br. s, 4H), 9,42 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₂₁H₂₇N₇O₉S₂: 584,13. Encontrado: 584,01.

HPLC: 95,20%.

Epímero B

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,23 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,86 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,14 (, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,221 (s, 2H), 7,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,49 (br. s, 4H), 9,38 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₂₁H₂₇N₇O₉S₂: 584,13. Encontrado: 584,01.

HPLC: 92,70%.

Ejemplo 82

(2Z)-2-[(2-{[6-[N-(2-Aminoetil)carbamimidoil]piridin-3-il}oxi)etoxi]imino]-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3,15 (dd, *J* = 4,1 y 10,4 Hz, 2H), 3,69 (dd, *J* = 5,9 y 12,1 Hz, 2H), 4,41-4,45 (m, 4H), 4,58 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,76-7,86 (m, 4H), 8,25 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 9,25 (br. s., 1H), 9,43 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 9,72 (br. s., 1H), 9,80 (s, 1H).

MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calcd. for C₂₀H₂₈N₉O₈S₂: 586,15. Encontrado: 586,14.

HPLC: 94,78%.

Ejemplo 83

(2Z)-2-[(2-{[4-[N-(3-Aminopropil)carbamimidoil]fenoxi]etoxi]imino]-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,20 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,81-1,98 (m, 2H), 2,80-3,00 (m, 2H), 3,41-3,48 (m, 2H), 4,24-4,36 (m, 2H), 4,37-4,47 (m, 2H), 4,58 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,76-7,89 (m, 2H), 8,92 (br. s., 1H), 9,37 (br. s., 1H), 9,46 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 9,59 (br. s., 1H).

MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₂₂H₃₁N₈O₈S₂: 599,17. Encontrado: 599,23.

HPLC: 90,78%.

Ejemplo 84

(2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-{[4-[N-(1,3-diaminopropan-2-il)carbamimidoil]fenoxi]etoxi]imino]-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,17 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 3,10-3,32 (m, 4H), 3,57-3,64 (m, 4H), 4,25-4,37 (m, 2H), 4,37-4,47 (m, 2H), 4,58 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,23-7,33 (m, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 8,09 (br. s., 2H), 9,03 (br. s., 1H), 9,32 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 9,44 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 9,76 (br. s., 1H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₂₂H₃₀N₉O₈S₂: 612,17. Encontrado: 612,20.

HPLC: 90,51%.

Ejemplo 85

(2Z)-2-[(2-{[4-[N-[(2R)-1-Amino-3-hidroxipropan-2-il]carbamimidoil]fenoxi]etoxi]imino]-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,22 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,00 (br. s., 3H), 9,00 (s, 1H), 9,3 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 9,50 (m, 2H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₂₂H₂₉N₈O₉S₂: 613,15. Encontrado: 613,10.

HPLC: 92,70%.

Ejemplo 86

(2Z)-2-[(2-{[4-[5-Amino-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-il]fenoxi]etoxi]imino)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,16 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 3,50-3,57 (m, 2H), 3,72-3,79 (m, 2H), 3,98-4,04 (m, 1H), 4,28-4,32 (m, 2H), 4,41-4,45 (m, 2H), 4,57 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,22-7,44 (m, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 8,22-8,42 (br. m, 3H), 9,44 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 10,00 (br. s., 2H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₂₂H₂₇N₈O₈S₂: 595,14. Encontrado: 595,09.

HPLC: 93,67%.

Ejemplo 87

Ácido [(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]amino]-2-oxoetiliden]amino]oxi)-2-(4-carbamimidolifenoxi)propanoico

Epímero A

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,20 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 4,4-4,5 (m, 2H), 4,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,02 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,05 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,2 (s, 2H), 7,8 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,9 (s, 2H), 9,1 (s, 2H), 9,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₂₀H₂₃N₇O₁₀S₂: 584,09. Encontrado: 584,13.

HPLC: 87,90%.

Epímero B

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,20 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 4,37-4,52 (m, 2H), 4,56 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,90-5,09 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,06 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,75 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,87 (s, 2H), 9,08 (s, 2H), 9,47 (d, J = 7,2 Hz, 1H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₂₀H₂₃N₇O₁₀S₂: 584,09. Encontrado: 584,13.

HPLC: 91,10%.

Ejemplo 88

Ácido (2S)-2-([[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)-azetidin-3-il]amino]-2-oxoetiliden]amino]oxi)-3-(4-{N-[(3R)-piperidin-3-il]carbamimidolifenoxi)propanoico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,24 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,64-1,76 (m, 2H), 1,90-2,04 (m, 2H), 2,84-2,98 (m, 2H), 3,06-3,16 (m, 1H), 3,86 (br. s, 1H), 4,19 (d, J = 10,55 Hz, 1H), 4,35-4,46 (m, 1H), 4,69-4,77 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,99 Hz, 2H), 7,19 (br. s, 2H), 7,61 (d, J = 8,60 Hz, 2H), 8,17 (s, 2H), 8,97 (br. s, 1H), 9,24-9,82 (m, 3H), 10,59 (br. s, 1H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calcd C₂₅H₃₂N₈O₁₀S₂: 668,17. Encontrado: 667,05.

HPLC: 98,6%

Ejemplo 89

Ácido (2R)-2-([[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)-azetidin-3-il]amino]-2-oxoetiliden]amino]oxi)-3-(4-{N-[(3R)-piperidin-3-il]carbamimidolifenoxi)propanoico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,22 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,69 (br. s, 2H), 1,7-1,83 (m, 2H), 1,83-2,00 (m, 2H), 2,74-2,88 (m, 2H), 2,87-3,03 (m, 2H), 3,81-3,95 (m, 2H), 3,95-4,08 (m, 1H), 4,18-4,36 (m, 1H), 4,67 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,98 Hz, 2H), 7,16 (br. s, 1H), 7,71 (d, J = 8,98 Hz, 2H), 8,14 (s, 1H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calcd C₂₅H₃₂N₈O₁₀S₁₇: 668,17. Encontrado: 667,05.

HPLC: 98,0%

Ejemplo 90

Ácido [(3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[[(4-carbamimidolbencil)oxi]-imino]acetil]amino]-2,2-dimetil-4-oxoazetidin-1-il]oxi]metanosulfónico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,16 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 4,22-4,32 (m, 3H), 4,37-4,43 (m, 3H), 4,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,66 (br. s, 2H), 9,13 (br. s, 2H), 9,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H).

MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₂₀H₂₆N₇O₈S₂: 556,13. Encontrado: 556,06.

HPLC: 98,76%.

Ejemplo 91

(2Z)-2-[(2-{4-[5-(Aminometil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]fenoxi}etoxi)imino]-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,16 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 3,16 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,44 (br. s, 2H), 3,87 (dd, J = 7,2 y 11,5 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 4,29-4,36 (m, 2H), 4,39-4,45 (m, 2H), 4,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 8,03 (br. s, 2H), 9,43 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 10,37 (br. s, 1H), 10,55 (br. s, 1H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₂₂H₂₇N₈O₈S₂: 595,14. Encontrado: 595,22.

HPLC: 93,28%.

Ejemplo 92

Ácido (3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-{4-[N-(pirazolidin-4-il)carbamimidoil]fenoxi}etoxi)imino]acetil]-amino)-2,2-dimetil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,17 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 3,00-3,80 (4H, masked by H₂O), 4,26-4,48 (m, 5H), 4,56 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 9,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,34-9,45 (m, 3H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₂₂H₂₉N₉O₈S₂: 610,16. Encontrado: 610,19.

HPLC: 90,14%.

Ejemplo 93

Ácido (2S)-2-[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-sulfoazetidin-3-il]amino]-2-oxoetiliden]-amino]oxi)-3-(4-{N-[(3S)-pirrolidin-3-il]carbamimidoil}-fenoxi)propanoico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,08 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 2,08-2,36 (m, 2H), 3,17-3,62 (m, 4H), 4,35-4,48 (m, 3H), 4,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,88-5,04 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,35 (br. s, 1H), 7,76 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,82-9,10 (m, 1H), 9,15 (br. s, 1H), 9,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 9,57 (br. s, 2H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calcd. for C₂₄H₃₀N₈O₁₀S₂: 653,15. Encontrado: 652,99.

HPLC: 94,26%.

Ejemplo 94

Ácido (2S)-3-{4-[N-(2-amino-2-metilpropil)carbamimidoil]fenoxi}-2-[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]amino]-2-oxoetiliden]amino]oxi)propanoico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,09 (s, 3H), 1,33 (s, 6H), 1,37 (s, 3H), 3,58 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,37-4,42 (m, 1H), 4,44-4,50 (m, 1H), 4,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,95-5,01 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,21 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,39 (br. s, 1H), 7,85 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,00 (br. s, 2H), 9,09 (br. s, 1H), 9,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 9,55 (br. s, 1H), 9,61 (br. s, 1H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₂₄H₃₁N₈O₁₀S₂: 655,16. Encontrado: 654,93.

HPLC: 94,85%.

Ejemplo 95

Ácido (2S)-2-[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)-azetidin-3-il]amino]-2-oxoetiliden]amino]oxi)-3-(4-{N-[2-(metilamino)etil]carbamimidoil}fenoxi)propanoico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,20 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 2,35 (s, 1H), 3,65-3,75 (m, 3H), 3,60-3,80 (m, 2H), 4,30-4,50 (m, 2H), 4,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,95-5,00 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,27 (br. s, 2H), 7,80 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,45 (br. s, 2H), 9,05 (br. s, 1H), 9,40-9,60 (m, 3H).

MS (E⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₂₃H₃₁N₉O₁₀S₂: 643,16. Encontrado: 643,02.

HPLC: 95,18%.

Ejemplo 96

Ácido (2S)-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-sulfoazetidin-3-il)amino)-2-oxoetiliden)amino)oxi)-3-(4-{N-[(3R)-pirrolidin-3-il]carbamimidoil}fenoxi)propanoico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,24 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 2,23-2,34 (m, 1H), 3,19-3,27 (m, 2H), 3,54 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 4,05 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,20-4,29 (m, 1H), 4,48 (br. s, 1H), 4,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,71 (dd, J = 2,0 y 8,6 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,19 (br. s, 2H), 7,76 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 10,51 (br. s, 1H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₂₄H₃₀N₈O₁₀S₂: 653,15. Encontrado: 653,02.

HPLC: 97,20%.

Ejemplo 97

Ácido (2S)-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il)amino)-2-oxoetiliden)amino)oxi)-3-(4-{N-(piperidin-3-il)carbamimidoil}fenoxi)propanoico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,08 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,53-2,11 (m, 4H), 2,77-3,54 (m, 4H), 3,94 (br. s, 1H), 4,41-4,57 (m, 2H), 4,62 (dd, J = 1,5 y 7,8 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,93-7,26 (m, 3H), 7,71 (br. s, 2H), 8,02 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 8,56 (br. s, 1H), 8,84 (br. s, 1H), 9,13 (br. s, 1H), 9,33-9,57 (m, 2H), 9,57-9,76 (m, 1H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₂₅H₃₁N₈O₁₀S₂: 667,16. Encontrado: 667,02.

HPLC: 96,60%.

Ejemplo 98

Ácido (2S)-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)-azetidin-3-il)amino)-2-oxoetiliden)amino)oxi)-3-(4-{N-(pirrolidin-2-ilmetil)carbamimidoil}fenoxi)propanoico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,24 (d, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,52-1,67 (m, 1H), 1,77-1,98 (m, 2H), 2,05-2,17 (m, 1H), 3,08-3,25 (m, 2H), 3,46-3,76 (m, 2H), 3,77-3,90 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,26-4,39 (m, 1H), 4,64-4,75 (m, 2H), 6,82-6,87 (m, 1H), 7,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (br. s, 2H), 7,26-7,26 (m, 1H), 7,72-7,80 (m, 2H).

MS (ES⁻) *m/z*: [M-H]⁻ calc. para C₂₅H₃₁N₈O₁₀S₂: 667,16. Encontrado: 667,02.

HPLC: 89,04%.

Ejemplo 99

Ácido (2S)-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)-azetidin-3-il)amino)-2-oxoetiliden)amino)oxi)-3-(4-{N-(piperidin-2-ilmetil)carbamimidoil}fenoxi)propanoico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,08 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,36-1,62 (m, 3H), 1,62-1,81 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,85-3,00 (m, 1H), 3,30-3,42 (m, 2H), 3,42-3,61 (m, 2H), 4,38-4,49 (m, 2H), 4,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,96-5,00 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,21-7,40 (br. s, 2H), 7,83 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,40-8,60 (br. s, 2H), 9,05 (br. s, 1H), 9,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 9,56 (br. s, 2H).

MS (ES⁺) *m/z*: [M+H]⁺ calc. para C₂₆H₃₃N₈O₁₀S₂: 681,18. Encontrado: 681,05.

HPLC: 96,45%.

Ejemplo 100

Ácido (2S)-3-(4-{N-(trans-2-aminociclopropil)carbamimidoil}fenoxi)-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il)amino)-2-oxoetiliden)amino)oxi)propanoico

Anti Epímero A

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,07 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,37-1,42 (m, 2H), 2,90-3,07 (m, 1H), 3,08-3,17 (m, 1H), 4,35-4,42 (m, 1H), 4,42-4,49 (m, 1H), 4,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,96-5,00 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,29 (br. s, 3H), 9,04 (br. s, 1H), 9,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 9,67 (br. s, 1H), 9,78 (br. s, 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}_2$: 639,13. Encontrado: 639,08.

HPLC: 96,02%.

Anti Epímero B

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,23 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,37-1,43 (m, 2H), 2,90-3,07 (m, 1H), 3,08-3,17 (m, 1H), 4,43-4,48 (m, 2H), 4,58 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,97-5,02 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,31 (br. s, 3H), 9,05 (br. s, 1H), 9,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 9,68 (br. s, 1H), 9,79 (br. s, 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}_2$: 639,13. Encontrado: 639,01.

HPLC: 93,77%.

Ejemplo 101

Ácido (2S)-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-sulfoazetidin-3-il)amino)-2-oxoetiliden)amino)oxi)-3-(4-{N-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]carbamimidol}fenoxi)propanoico

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,07 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 2,16-2,33 (m, 1H), 2,65 (br. s, 1H), 2,90 (br. s, 3H), 3,39 (br. s, 6H), 3,75 (br. s, 1H), 4,30-4,54 (m, 3H), 4,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 3,7 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,23 (br. s, 2H), 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 9,12 (br. s, 1H), 9,38 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 9,55 (br. s, 1H).

MS (ES^-) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ calcd $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}_2$: 667,17. Encontrado: 666,99.

HPLC: 97,10%.

Ejemplo 102

Ácido (2S)-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)-azetidin-3-il)amino)-2-oxoetiliden)amino)oxi)-3-{4-[N-(1,3-diaminopropan-2-il)carbamimidol]fenoxi}propanoico

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,04 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 2,29-2,36 (m, 1H), 2,64-2,71 (m, 1H), 3,08-3,29 (m, 4H), 4,22-4,3 (m, 1H), 4,35-4,54 (m, 2H), 4,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,93-5,02 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,28 (br. s, 1H), 7,90 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,01 (br. s, 2H), 8,86-9,10 (m, 1H), 9,32 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 9,42 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 9,71-9,82 (m, 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_9\text{O}_{10}\text{S}_2$: 658,17. Encontrado: 657,94.

HPLC: 81,08%.

Ejemplo 103

Ácido (2R)-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)-azetidin-3-il)amino)-2-oxoetiliden)amino)oxi)-3-{4-[N-(1,3-diaminopropan-2-il)carbamimidol]fenoxi}propanoico

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,23 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 2,25-2,39 (m, 3H), 2,64-2,73 (m, 2H), 3,56-3,79 (m, 2H), 4,47 (br. s, 3H), 4,59 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,98 (br. s, 1H), 6,58 (br. s, 2H), 6,82 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (br. s, 1H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,97 (br. s, 2H), 8,20 (br. s, 1H), 8,93-9,18 (m, 1H), 9,42 (br. s, 1H), 9,69 (br. s, 1H).

MS (ES^-) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_9\text{O}_{10}\text{S}_2$: 656,16. Encontrado: 656,06.

HPLC: 83,70%.

Ejemplo 104

Ácido (2S)-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)-azetidin-3-il)amino)-2-oxoetiliden)amino)oxi)-3-{4-[N-(1H-imidazol-2-ilmetil)carbamimidol]fenoxi}propanoico

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,28 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 4,39-4,42 (m, 2H), 4,49-4,55 (m, 4H), 6,58 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,05 (s, 2H), 7,18 (s, 2H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,18 (br. s, 1H).

MS (ES $^-$) m/z : [M-H] $^-$ calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_9\text{O}_{10}\text{S}_2$: 664,12. Encontrado: 663,95.

HPLC: 92,00%.

Ejemplo 105

10 Ácido (2R)-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)-azetidin-3-il)amino)-2-oxoetiliden)amino)oxi)-3-{4-[N-(1H-imidazol-2-ilmetil)carbamididoil]fenoxi}propanoico

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,25 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 4,18 (m, 1H), 4,45-4,65 (m, 5H), 6,62 (br. s, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,05 (br. s, 2H), 7,18 (s, 2H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,18 (br. s, 1H).

MS (ES $^-$) m/z : [M-H] $^-$ calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_9\text{O}_{10}\text{S}_2$: 664,12. Encontrado: 664,01.

HPLC: 80,60%.

20 Ejemplo 106

Ácido (2S)-3-{4-[N-(4-aminopirrolidin-3-il)carbamididoil]fenoxi}-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il)amino)-2-oxo-etiliden)amino)oxi}propanoico

25 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,03 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 3,65-3,83 (m, 1H), 4,08-4,22 (m, 1H), 4,38-4,68 (m, 4H), 5,01 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,19-7,3 (m, 3H), 7,80 (m, 2H), 8,40 (m, 1H), 9,38-9,48 (m, 1H), 9,60 (m, 1H), 9,70 (m, 1H).

MS (ES $^-$) m/z : [M-H] $^-$ calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_9\text{O}_{10}\text{S}_2$: 668,16. Encontrado: 668,05.

HPLC: 92,04%.

Ejemplo 107

35 Ácido (2S)-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)-azetidin-3-il)amino)-2-oxoetiliden)amino)oxi)-3-{4-[N-(azetidin-3-il)carbamididoil]fenoxi}propanoico

40 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,06 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 4,14-4,33 (m, 4H), 4,35-4,51 (m, 2H), 4,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,63-4,80 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,25 (br. s, 2H), 7,76 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,85-9,03 (br. s, 2H), 9,02 (s, 1H), 9,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 9,61 (br. s, 1H), 10,11 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

MS (ES $^-$) m/z : [M-H] $^-$ calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}_2$: 639,13. Encontrado: 638,92.

HPLC: 95,07%.

45 Ejemplo 108

Ácido (2S)-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)-azetidin-3-il)amino)-2-oxoetiliden)amino)oxi)-3-{4-[N-(piperidin-4-il)carbamididoil]fenoxi}propanoico

50 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,27 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,71 (br. s, 2H), 1,98 (br. s, 2H), 2,78 (br. s, 2H), 3,23 (br. s, 2H), 3,83 (br. s, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,65-4,75 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,15 (br. s, 2H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,7 Hz, 2H).

55 MS (ES $^-$) m/z : [M-H] $^-$ calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}_2$: 667,16. Encontrado: 666,93.

HPLC: 95,80%.

Ejemplo 109

60 Ácido (2S)-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)-azetidin-3-il)amino)-2-oxoetiliden)amino)oxi)-3-{4-[N-(azetidin-3-il)carbamididoil]fenoxi}propanoico

65 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,04 (s, 3H), 1,36 (s, 4H), 2,68 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,27 (d, J = 11,7 Hz, 4H), 3,77-4,00 (m, 3H), 4,15 (t, J = 11,7 Hz, 3H), 4,31-4,81 (m, 8H), 4,99 (br. s, 2H), 6,80 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,6 Hz, 5H), 7,92

(d, $J = 8,9$ Hz, 3H), 8,63 (br. s, 2H), 9,3 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 10,37 (br. s, 1H), 10,62 (br. s, 1H).

MS (ES⁻) m/z : [M-H]⁻calcd for C₂₄H₃₀N₃O₁₀S₂: 653,15. Encontrado: 652,96.

5 HPLC: 91,44%.

Ejemplo 110

10 Ácido (2S)-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)-azetidin-3-il)amino)-2-oxoetiliden)amino)oxi)-3-(4-{N-[2-(pirimidin-2-ilamino)etil]carbamimidoil}fenoxi)propanoico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1,09$ (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 3,30-3,60 (m, 4H), 4,59-4,35 (m, 2H), 4,95 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 4,96 (br.s, 1H), 6,61 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,36 (br. s, 2H), 7,68 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 8,28 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 8,91 (br. s, 2H), 9,32 (br. s, 1H), 9,42 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 9,60 (br. s, 1H).

15 MS (ES⁻) m/z : [M-H]⁻calcd C₂₆H₃₀N₁₀O₁₀S₂: 706,72. Encontrado: 705,14.

HPLC: 96,03%

20 Ejemplo 111

Ácido (2R)-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)-azetidin-3-il)amino)-2-oxoetiliden)amino)oxi)-3-(4-{N-[2-(pirimidin-2-ilamino)etil]carbamimidoil}fenoxi)propanoico

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1,39$ (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,57-3,51 (m, 4H), 4,45-4,43 (m, 2H), 4,60 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,00-4,97 (m, 1H), 6,64 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,40 (br. s, 2H), 7,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,30 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 8,95 (br. s, 2H), 9,35 (br. s, 1H), 9,43 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 9,62 (br. s, 1H).

MS (ES⁻) m/z : [M-H]⁻calcd C₂₆H₃₀N₁₀O₁₀S₂: 706,72. Encontrado: 705,14.

30 HPLC: 79,11%

Ejemplo 112

35 {{4-}({1-}({{1Z}-2-}({{3S}-2,2-Dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il)amino)-2-oxo-1-}2-(tritolamino)-1,3-tiazol-4-il)etiliden)amino)oxi)-3-hidroxipropan-2-il)oxi)fenil}((imino)metil)carbamato de terc-butilo

40 ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1,16$ (s, 1,5H), 1,17 (s, 1,5H), 1,27 (s, 3H), 1,5 (s, 9H), 3,6-3,7 (m, 2H), 4,2-4,3 (m, 2H), 4,5 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,7 (br. s., 1H), 5,0 (br. s., 1H), 6,7 (s, 1H), 7,1 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,2-7,4 (m, 16H), 7,8 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 9,35(d, $J = 7,6$, 0,5H), 9,38(d, $J = 7,6$, 0,5H).

MS (ES⁻) m/z : [M-H]⁻calcd C₃₈H₄₃N₇O₁₁S₂: 837,93. Encontrado: 836,44.

HPLC: 90,05%

45 Métodos farmacológicos

Abreviaturas

50 MIC: concentración inhibidora mínima
CFU: unidades formadoras de colonias
ED100: dosis protectora 100%

55 La actividad antimicrobiana de los compuestos de esta invención frente a una selección de bacterias diferentes se puede evaluar por un número de ensayos, que incluyen la determinación *in-vitro* de la concentración inhibidora mínima (MIC) o la determinación de la eficacia *in-vivo* en modelos de infección en ratones.

Determinación de concentración inhibidora mínima (MIC)

60 Se ensayó la actividad antimicrobiana de los compuestos de esta invención por determinación de las concentraciones inhibidoras minimas (MIC, en µg/ml) usando el método de microdilución en caldo de acuerdo a las directrices del Clinical Laboratories and Standards Institute ("Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically", Approved standard, 7^a ed., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Document M7-A8, Wayne, Pa., USA, 2009.). Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO. Los compuestos se diluyeron luego en medio de crecimiento microbiano (caldo Mueller Hinton Broth II, ajustado para cationes) dando

como resultado un intervalo de concentraciones final de entre 0,063 y 32 µg/ml en diluciones de dos veces en serie. En todos los casos, la concentración final de DMSO fue menor que 0,5%. Las bacterias se añadieron a placas de microtitulación de 96 pocillos que contienen las diluciones de dos veces en serie de los compuestos; la densidad celular final fue aproximadamente 5×10^5 unidades formadoras de colonias/ml (CFU/ml). Las placas se incubaron a 37°C durante entre 18 y 24 horas y se leyeron visualmente. Se registró la MIC, es decir, la concentración más baja del compuesto de ensayo que inhibió el crecimiento visible de las bacterias. Se usaron las mismas condiciones de ensayo cuando los compuestos de esta invención se ensayaron en combinación con inhibidores de β-lactamasa. Si bien los compuestos de esta invención se diluyeron en serie como se describió anteriormente, se usó una concentración constante de los inhibidores de β-lactamasa de 4 µg/ml.

Las cepas bacterianas que se usaron para evaluar la actividad antimicrobiana usando la determinación de la MIC incluyen pero no se limitan a *E. coli* ATCC25922, *K. pneumoniae* 60, *E. cloacae* 34654, *C. freundii* K21/3034, *M. morganii* I26/3048, *P. aeruginosa* PAO1, *P. aeruginosa* 2297 (AmpC de tipo salvaje), *P. aeruginosa* 2297-con (AmpC dereprimido), *A. baumannii* ATCC15308, *S. maltophilia* ICB7569, *S. aureus* 133, *M. catarrhalis* ICB489, *H. influenzae* ATCC 49247, *S. pneumoniae* 113, *B. fragilis* 6688, *C. perfringens* DSM756, *E. coli* J62, y *E. coli* J62-TEM-3.

Tabla 4. Datos biológicos

Ejemplo de compuesto nº	cepa 1 MIC [mg/l]	cepa 2 MIC [mg/l]	cepa 3 MIC [mg/l]	cepa 4 MIC [mg/l]	cepa 5 MIC [mg/l]	cepa 6 MIC [mg/l]	cepa 7 MIC [mg/l]	cepa 8 MIC [mg/l]	cepa 9 MIC [mg/l]	cepa 10 MIC [mg/l]	cepa 11 MIC [mg/l]
1	0,25	0,25	0,5	0,5	0,125	4	8	4	8	8	
2	0,125	0,125	0,25	0,125	≤0,063	2			4	0,125	0,25
3	0,125	≤0,063	0,125	≤0,063	0,125	2	4	16	1		≤0,063
4	0,125	0,25	0,5	0,125	0,25	4	16	8	1	4	≤0,063
5	0,25	≤0,063	0,125	0,25	0,125	4	4	32	1		0,125
6	0,125	0,25	0,125	≤0,125	≤0,125	4	8	16	1	32	
7	0,5	1	1	0,5	0,5	8	16	8	2	4	≤0,063
8	1	0,5	2	0,5	0,25	8	32	32	4		0,25
9	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125	2	2	16	0,5	32	≤0,063
10	0,5	2	1	1	4	8	8		8		
11	0,125	≤0,125	≤0,063	≤0,125	≤0,063	1	2	16	0,5	32	0,125
12	0,5	0,25	0,5	0,25	0,25	4	8		4	8	0,125
13	0,5	1	1	0,25	0,5	8	16	8	1		≤0,063
14	0,5	1	0,5	0,25	0,5	4	8	32	2		≤0,063
15	0,5	1	1	0,5	0,5	8	8	8	2	4	≤0,063
16	1	1	1	2	0,5	32	32	32	4	8	≤0,063

Ejemplo de compuesto nº	cepa 12 MIC [mg/l]	cepa 13 MIC [mg/l]	cepa 14 MIC [mg/l]	cepa 15 MIC [mg/l]	cepa 16 MIC [mg/l]	cepa 17 MIC [mg/l]	cepa 18 MIC [mg/l]	cepa 19 MIC [mg/l]	cepa 20 MIC [mg/l]	cepa 21 MIC [mg/l]
1			16			0,25	16	0,25	0,25	0,25
2	≤0,063	0,5	16	16		0,25	32	0,125	0,125	0,25
3	0,125	0,5	8	8		0,25	16	0,125	0,125	0,25
4	≤0,063	≤0,063	16	2	2	0,25	8	0,125	0,25	0,25
5	0,25	0,5	4	8		0,5	16	0,25	0,25	0,25
6			4			0,25	16	0,25	0,25	0,25
7	0,25	≤0,063	2	1	2	1	8	0,5	4	1
8	0,5	1	8	16		4		2	4	4
9	≤0,063	0,25	4	8		0,25	16	0,125	0,125	0,125
10			2			0,5		0,5	0,5	0,5
11	0,125	0,5	4	8		0,25	8	0,25	0,25	0,25
12	0,25	≤0,063	32	8	16	0,5	8	0,5	0,25	0,25
13	0,125	≤0,063	4	4	2	0,5	32	0,5	0,5	0,5
14	0,25	0,5	8	16		1	32	0,5	0,5	0,5
15	≤0,063	≤0,063	2	2	0,5	1	8	0,5	0,5	0,5
16	1	≤0,063		8	4	2	4	1	1	1

Ejemplo de compuesto nº	cepa 1 MIC [mg/l]	cepa 2 MIC [mg/l]	cepa 3 MIC [mg/l]	cepa 4 MIC [mg/l]	cepa 5 MIC [mg/l]	cepa 6 MIC [mg/l]	cepa 7 MIC [mg/l]	cepa 8 MIC [mg/l]	cepa 9 MIC [mg/l]	cepa 10 MIC [mg/l]	cepa 11 MIC [mg/l]
17	2	2	2	1	≤0,063	8	16	32	8		2
18	1	1	2	1	1	4	4	16	16	16	0,25
19	0,5	0,125	0,5	0,5	0,25	8	16		4		
20	2	2	2	1	2	8	8	32	2		0,125
21	1	0,25	1	0,25	0,5	16	16		8		0,5
22	1	1	1	0,5	1	16	32	16	4	4	≤0,063
23	0,125	0,25	0,5	0,125	0,5	2	2	2	0,5	16	≤0,063
24	0,125	0,25	0,25	0,125	0,125	2	4	2	1	8	≤0,063
25	0,125	0,25	0,25	0,125	0,125	2	4	4	2	8	≤0,063
26A	≤0,063	0,031	0,125	≤0,063	≤0,063	1	2	8	8	16	≤0,063
26B	2	0,5	1	2	0,5	4	8	32	16		
27A	0,25	0,125	0,25	0,25	0,125	4	4	4	4	4	≤0,063
27B	2	1	4	1	1	16	32	16	16	8	0,125
28	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125	4	8	32	0,5		0,125
29	0,25	0,25	0,5	0,25	0,25	8	16	8	2	8	
30	0,125	≤0,063	0,25	≤0,063	≤0,063	4	4	32	1		0,125

Ejemplo de compuesto nº	cepa 12 MIC [mg/l]	cepa 13 MIC [mg/l]	cepa 14 MIC [mg/l]	cepa 15 MIC [mg/l]	cepa 16 MIC [mg/l]	cepa 17 MIC [mg/l]	cepa 18 MIC [mg/l]	cepa 19 MIC [mg/l]	cepa 20 MIC [mg/l]	cepa 21 MIC [mg/l]
17	2	1	2	4		2	32	1	2	2
18	0,5	0,5	4	4		2	4	2	2	2
19			16			0,5	32	0,5	1	1
20	0,5	0,5	16	16		2	32	2	2	1
21	0,25	1	32	32		2	16	0,5	1	1
22	0,125	≤0,063	2	4	2	1	8	0,5	1	1
23	≤0,063	≤0,063	1	4	2	0,25	1	0,125	0,125	0,25
24	≤0,063	≤0,063	2	2	2	0,125	2	0,125	0,25	0,5
25	≤0,063	≤0,063	4	2	2	0,25	4	0,125	0,125	0,125
26A	≤0,063	2	32	8		0,125	32	≤0,063	0,125	0,125
26B	2					2	32	1	2	2
27A	≤0,063	0,5		8	4	0,25	8	0,25	0,25	0,25
27B	0,25	0,5		32	32	2	8	1	2	2
28	0,25	0,5	2	8		0,25	32	0,25	0,25	0,25
29			4			0,5	8	0,5	0,5	0,5
30	0,25	0,5	4	8		0,25	16	0,25	0,25	0,25

Ejemplo de compuesto nº	cepa 1 MIC [mg/l]	cepa 2 MIC [mg/l]	cepa 3 MIC [mg/l]	cepa 4 MIC [mg/l]	cepa 5 MIC [mg/l]	cepa 6 MIC [mg/l]	cepa 7 MIC [mg/l]	cepa 8 MIC [mg/l]	cepa 9 MIC [mg/l]	cepa 10 MIC [mg/l]	cepa 11 MIC [mg/l]
31	0,125	≤0,063	0,25	≤0,063	0,25	8	8	32	1		≤0,063
32	1		0,5	0,5	0,5	16	32		2		≤0,063
33	0,25	0,5	0,5	0,25	0,25	8	16	8	8	16	≤0,063
34A	1	1	0,5	1	0,25	8	8	16	32	8	≤0,063
34B	8	8	4	8	4	32	32	32	32	32	0,25
35	2	2	4	2	1	16	16	32	2		0,25
36A	0,125	≤0,063	≤0,063	0,125	≤0,063	4	4	4	4	2	≤0,063
36B	2	1	2	0,5	2	16		32	32	16	0,125
37	2	2	2	2	1	8	8		4		1
38	0,125	0,25	0,25	0,125	0,5	4	8	4	0,25	32	≤0,063
39	0,25	0,5	0,5	0,25	0,5	2	4	2	0,5	16	≤0,063
40	0,125	0,25	0,5	0,125	0,5	4	8	4	2	16	≤0,063
41	0,25	0,5	0,25	0,125	0,25	4	4	4	1	4	≤0,063
42	1	1	2	1	2	16	16	16	8	16	≤0,063
43	0,5	0,5	1	0,25	1	8	8	8	0,5	32	
44A	≤0,063	≤0,063	0,125	≤0,063	0,125	1	2	1	2	2	≤0,063

Ejemplo de compuesto nº	cepa 12 MIC [mg/l]	cepa 13 MIC [mg/l]	cepa 14 MIC [mg/l]	cepa 15 MIC [mg/l]	cepa 16 MIC [mg/l]	cepa 17 MIC [mg/l]	cepa 18 MIC [mg/l]	cepa 19 MIC [mg/l]	cepa 20 MIC [mg/l]	cepa 21 MIC [mg/l]
31	0,25	0,25	8	4		0,25	32	0,125	0,25	0,25
32	0,75	0,5	8	3		2	32	1	2	1
33	0,125	≤0,063	32	4	2	0,5	32	0,25	0,25	0,5
34A	≤0,063	0,5		16	2	1	32	0,5	0,5	0,5
34B	0,5	8			32	16	32	4	4	8
35	1	1	32	16		4	32	2	8	4
36A	≤0,063	0,5		8	2	0,125	8	0,125	≤0,063	0,125
36B	0,5	4		32	32	4	32	2	2	2
37	0,5	1	4	16		4		2	2	2
38	≤0,063	≤0,063	2	4	2	0,25	4	0,125	0,25	0,25
39	0,25	0,25	2	16	8	0,25	4	0,125	0,25	0,25
40	≤0,063	≤0,063		4	2	0,25	8	0,125	0,25	0,25
41	≤0,063	≤0,063	4	2	1	0,25	8	0,25	0,25	0,25
42	0,25	0,125	16	8	4	1	16	1	1	1
43	0,125	≤0,063	4	8	2	0,5	8	0,25	0,5	0,5
44A	≤0,063	0,5	32	8	1	0,125	2	≤0,063	≤0,063	≤0,063

Ejemplo de compuesto nº	cepa 1 MIC [mg/l]	cepa 2 MIC [mg/l]	cepa 3 MIC [mg/l]	cepa 4 MIC [mg/l]	cepa 5 MIC [mg/l]	cepa 6 MIC [mg/l]	cepa 7 MIC [mg/l]	cepa 8 MIC [mg/l]	cepa 9 MIC [mg/l]	cepa 10 MIC [mg/l]	cepa 11 MIC [mg/l]
44 B	2	1	4	2	4	8	16	8	8	16	≤0,063
45A	0,5	0,5	1	0,25	0,5	8	16	8	2	8	
45B	2	2	4	1	4	16	32	32	4	32	≤0,063
46	2	1	2	1	1	8	32	32	16	8	
47	0,25	0,5	1	0,5	2	4	2		2		≤0,063
48	2	4	4	2	1	8	16	32	8		0,5
49	1	2	2	1	2	8	16	32	4		0,125
50	0,5	0,5	1	1	0,5	8	16	32	2		0,125
51	2	4	2	2	2	16	16	32	4		0,5
52	1	0,5	1	0,25	1	4	4	16	1		2
53	0,5		0,5	0,5	2	16	16	32	4		
54	0,5	0,5	0,5	0,25	1	4	8		4		
55	0,5	1	0,5	0,25	0,25	16		32	4		0,25
56	2	0,5	4	0,5	0,5	32	32		4		1
57	1	2	2	1	1	32	32	16	2	32	≤0,063
58	2	4	4	1	1	16	32	16	16		≤0,063

Ejemplo de compuesto nº	cepa 12 MIC [mg/l]	cepa 13 MIC [mg/l]	cepa 14 MIC [mg/l]	cepa 15 MIC [mg/l]	cepa 16 MIC [mg/l]	cepa 17 MIC [mg/l]	cepa 18 MIC [mg/l]	cepa 19 MIC [mg/l]	cepa 20 MIC [mg/l]	cepa 21 MIC [mg/l]
44 B	0,5	4				2	4	2	2	4
45A			8			0,5	1	0,5	0,5	0,5
45B	0,5	0,125	16	4	2	4	16	2	4	4
46	0,25	1		32	4	2	16	1	1	1
47	0,125	0,125	1	16	1	0,5	32	0,5	0,5	0,5
48	0,5	1	4	16		2		2	2	2
49	0,5	0,5	16	16		2		2	2	2
50	0,25	1	8	16		1		1	1	1
51	0,5	1	8	16		4		4	4	4
52	8	16	8	32		2		2	2	2
53			32			1		1	1	1
54			2			0,5	16	0,5	0,25	0,5
55	1	0,125	8	8		1		1	0,5	0,5
56	2	4	8	32		2	32	1	4	4
57	0,125	≤0,063	4	1	2	2	32	1	1	2
58	0,5	≤0,063	4	4	4	4	32	2	2	2

Ejemplo de compuesto nº	cepa 1 MIC [mg/l]	cepa 2 MIC [mg/l]	cepa 3 MIC [mg/l]	cepa 4 MIC [mg/l]	cepa 5 MIC [mg/l]	cepa 6 MIC [mg/l]	cepa 7 MIC [mg/l]	cepa 8 MIC [mg/l]	cepa 9 MIC [mg/l]	cepa 10 MIC [mg/l]	cepa 11 MIC [mg/l]
59	1	1	1	0,5	1	16	16	32	1		0,25
60	1	1	2	1	0,5	16	16	32	4		0,25
61	2	2	2	1	0,5	2	2	16	2	16	≤0,063
62	1	0,5	1	0,5	0,125	4	8	32	2		0,125
63	0,5	0,25	0,5	0,25	0,5	8	8		16	16	0,5
64	0,5	0,25	0,5	0,5	0,5	8	16		8	32	16
65	0,5	0,25	0,5	0,25	0,125	16	32		8		0,25
66	2	1	4	2	2	32	32		4		1
67	0,5	2	0,5	0,25	0,125	8	32		4		0,25
68	0,125	0,25	0,125	0,125	0,125	2	8	32	2		≤0,063
69	0,125	0,25	0,25	0,125	0,125	4	8		2		≤0,063
70	0,125	0,25	0,25	0,125	0,125	4	4		2		0,125
71	2	1	4	1	1	16	32		4	4	0,25
72	0,5	0,25	1	0,5	0,25	8	8		4		0,25
73	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	16	32	32	16	32	≤0,063
74	1	2	4	1	1	16	32	32	2	16	≤0,063

Ejemplo de compuesto nº	cepa 12 MIC [mg/l]	cepa 13 MIC [mg/l]	cepa 14 MIC [mg/l]	cepa 15 MIC [mg/l]	cepa 16 MIC [mg/l]	cepa 17 MIC [mg/l]	cepa 18 MIC [mg/l]	cepa 19 MIC [mg/l]	cepa 20 MIC [mg/l]	cepa 21 MIC [mg/l]
59	1	0,5	32	16		2	32	2	2	2
60	1	1	16	16		2	32	2	2	2
61	0,25	≤0,063	8	8	8	2	8	2	2	2
62	0,25	1	8	16		1	16	1	1	1
63	0,125	0,5	16	16		0,5	8	0,25	0,5	0,5
64	8	32	8			1	32	1	1	2
65	0,5	1	8	16		1	32	0,5	1	2
66	2	1		16	16	2	4	2	2	2
67	0,5	0,5	4	8		0,5	32	0,5	1	1
68	0,125	0,5	2	8		0,25	16	0,125	0,25	0,25
69	≤0,063	≤0,063	4	1	1	0,25	16	0,25	0,25	0,25
70	0,125	0,5	8	16		0,25	16	0,25	0,25	0,25
71	1	0,5		8		8	32	2	4	4
72	0,5	2	16	16		1	32	1	1	1
73	0,25	≤0,063	32	8	4	1	32	0,5	0,5	1
74	0,25	≤0,063	32	2	2	4	16	1	1	2

Ejemplo de compuesto nº	cepa 1 MIC [mg/l]	cepa 2 MIC [mg/l]	cepa 3 MIC [mg/l]	cepa 4 MIC [mg/l]	cepa 5 MIC [mg/l]	cepa 6 MIC [mg/l]	cepa 7 MIC [mg/l]	cepa 8 MIC [mg/l]	cepa 9 MIC [mg/l]	cepa 10 MIC [mg/l]	cepa 11 MIC [mg/l]
75	0,25	0,5	0,5	0,125	0,25	8	16	8	2	4	
76	0,5	0,5	1	0,5	1	16	16	32	4	16	≤0,063
77	0,5	2	2	0,5	2	8	16		8		
78	0,25	0,25	0,5	0,25	0,5	4	4	2	0,25	8	≤0,063
79	0,5	0,5	0,5	0,25	1	8	8	4	0,5		≤0,063
80	0,25	0,5	1	0,25		16	16	8	2	32	
81A	4	8	16	4	8				8	16	
81B	2	4	4	2	4				8	16	
82	0,25	0,125	0,5	0,25	0,5	8	16	8	4	32	≤0,063
83	0,125	0,25	0,25	0,125	0,5	2	4	4	0,25	16	≤0,063
84	≤0,063	0,125	0,125	≤0,063	0,25	1	2	2	1	32	≤0,063
85	0,25	0,5	0,5	0,25	0,25	4	8	8	2	32	≤0,063
86	0,25	0,5	0,5	0,25	0,5	4	8	8	2	32	≤0,063
87A	1	1	1	1	0,25	32			8		≤0,063
87B	0,5	0,5	1	0,5	0,25	16	32	32	16	16	≤0,063
88	≤0,063	0,125	≤0,063	≤0,063	≤0,063	1	1	1	2	4	

Ejemplo de compuesto nº	cepa 12 MIC [mg/l]	cepa 13 MIC [mg/l]	cepa 14 MIC [mg/l]	cepa 15 MIC [mg/l]	cepa 16 MIC [mg/l]	cepa 17 MIC [mg/l]	cepa 18 MIC [mg/l]	cepa 19 MIC [mg/l]	cepa 20 MIC [mg/l]	cepa 21 MIC [mg/l]
75			16			0,5	1	0,25	0,5	0,5
76	0,25	≤0,063	4	4	2	0,5	8	0,5	0,5	0,5
77						0,5	16	1	1	1
78	≤0,063	≤0,063	1	4	2	0,5	4	0,25	0,5	0,5
79	≤0,063	≤0,063	2	4	2	0,5	8	0,5	0,5	0,5
80			4			0,5	16	0,5	0,5	0,5
81A	2	0,25	32	16	8	8	32	8	8	8
81B	2	0,125	32	16	4	4	4	4	4	4
82	≤0,063	≤0,063	8	4	4	0,25	8	0,25	0,25	0,5
83	≤0,063	≤0,063	2	4	2	0,25	4	0,125	0,25	0,25
84	≤0,063	≤0,063	2	4	2	0,125	4	≤0,063	0,125	0,125
85	≤0,063	≤0,063	8	4	4	0,5	8	0,25	0,25	0,5
86	≤0,063	≤0,063	4	4	2	0,25	16	0,25	0,25	0,5
87A	0,25	0,5		32	8	2	32	1	1	2
87B	0,125	1		16	16	1	32	0,5	1	2
88	≤0,063	0,5	32	8	0,5	0,125	2	≤0,063	≤0,063	≤0,063

Ejemplo de compuesto nº	cepa 1 MIC [mg/l]	cepa 2 MIC [mg/l]	cepa 3 MIC [mg/l]	cepa 4 MIC [mg/l]	cepa 5 MIC [mg/l]	cepa 6 MIC [mg/l]	cepa 7 MIC [mg/l]	cepa 8 MIC [mg/l]	cepa 9 MIC [mg/l]	cepa 10 MIC [mg/l]	cepa 11 MIC [mg/l]
89	0,125	0,25	0,125	0,125	≤0,063	1	1	1	1	4	
90	0,5		1	0,25	0,5	32	32	32		4	0,5
91	0,125	0,125	0,25	0,125	0,25	2	4	2	1	16	≤0,063
92	0,5	0,5	1	0,5	0,5	8	8	8	4	32	≤0,063
93	≤0,063	0,125	0,125	≤0,063		1	1	1	1	4	
94	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125	2	2	2	2	4	≤0,063
95	0,125	0,125	0,125	0,125	≤0,063	1	2	2	2	4	≤0,063
96	0,125	≤0,063	≤0,063	≤0,063	≤0,063	1	1	1	1	4	≤0,063
97	≤0,063	0,125	0,125	≤0,063	≤0,063	1	1	1	1	4	≤0,063
98	0,125	0,125	0,125	0,125	≤0,063	1	2	2	1	4	≤0,063
99	0,125	0,25	0,25	0,125	≤0,063	2	2	2	2	4	≤0,063
100A	0,125	0,25	0,125	0,125	≤0,063	2	4	4	8	8	≤0,063
100B	2	2	4	2		16	32	16	32	32	
101	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125	2	4	2	4	8	≤0,063
102	0,125	≤0,063	0,25	≤0,063	≤0,063	1	2	2	4	4	≤0,063
103	2				2	16			32		≤0,063

Ejemplo de compuesto nº	cepa 12 MIC [mg/l]	cepa 13 MIC [mg/l]	cepa 14 MIC [mg/l]	cepa 15 MIC [mg/l]	cepa 16 MIC [mg/l]	cepa 17 MIC [mg/l]	cepa 18 MIC [mg/l]	cepa 19 MIC [mg/l]	cepa 20 MIC [mg/l]	cepa 21 MIC [mg/l]
89	≤0,063	0,5	32	8	1	0,125	4	≤0,063	≤0,063	0,125
90	0,5	0,5		4	16	1	0,5	0,5	0,5	1
91	≤0,063	≤0,063	2	4	2	0,125	4	0,125	0,125	0,125
92	0,125	≤0,063	8	8	2	1	32	0,5	0,5	0,5
93			32			0,125	4	0,125	0,125	0,125
94	≤0,063	0,5	32	8	0,5	0,25	8	0,125	≤0,063	0,125
95	≤0,063	0,5		8	2	0,125	4	0,125	≤0,063	0,125
96	≤0,063	0,5	32	8	1	0,125	4	≤0,063	≤0,063	≤0,063
97	≤0,063	0,5	32	4	0,5	0,125	4	≤0,063	≤0,063	≤0,063
98	≤0,063	0,5	32	8	2	0,125	8	0,125	0,125	0,125
99	≤0,063	0,5	32	8	0,5	0,25	4	0,125	0,125	0,25
100A	≤0,063	0,5		8	2	0,25	32	0,125	0,125	0,25
100B						4	16	2	2	2
101	≤0,063	0,5		8	2	0,125	8	≤0,063	≤0,063	0,125
102	≤0,063	0,5		8	2	0,125	4	≤0,063	≤0,063	0,125
103	0,25	4			32					

Ejemplo de compuesto nº	cepa 1 MIC [mg/l]	cepa 2 MIC [mg/l]	cepa 3 MIC [mg/l]	cepa 4 MIC [mg/l]	cepa 5 MIC [mg/l]	cepa 6 MIC [mg/l]	cepa 7 MIC [mg/l]	cepa 8 MIC [mg/l]	cepa 9 MIC [mg/l]	cepa 10 MIC [mg/l]	cepa 11 MIC [mg/l]
104	1	1	1	1	0,5	16				16	≤0,063
105	16										
106	0,125	0,125	0,125	0,125	≤0,063	1	2	1	2	4	≤0,063
107	≤0,063	0,125	0,25	≤0,063	≤0,063	1	1	1	1	4	≤0,063
108	0,125	0,125	0,125	≤0,063	≤0,063	0,5	1	1	1	4	≤0,063
109	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125	2	2	2	2	8	≤0,063
110	0,5	1	1	0,5	0,25	8	8	16	32	8	≤0,063
111	8	8	16	4	8	32	32	32	32		

Ejemplo de compuesto nº	cepa 12 MIC [mg/l]	cepa 13 MIC [mg/l]	cepa 14 MIC [mg/l]	cepa 15 MIC [mg/l]	cepa 16 MIC [mg/l]	cepa 17 MIC [mg/l]	cepa 18 MIC [mg/l]	cepa 19 MIC [mg/l]	cepa 20 MIC [mg/l]	cepa 21 MIC [mg/l]
104	≤0,063	1			8	1	32	1	1	1
105										
106	≤0,063	0,5		8	1	0,125	8	0,125	≤0,063	0,125
107	≤0,063	0,5	32	8	0,125	0,125	4	≤0,063	≤0,063	≤0,063
108	≤0,063	0,5	32	8	1	0,125	4	≤0,063	≤0,063	0,125
109	≤0,063	0,5		16	4	0,125	2	≤0,063	0,25	0,125
110	≤0,063	0,25		16	8	1	32	0,5	0,5	0,5
111	0,25	2				16	32	8	8	8

cepa 1	E. coli ATCC25922
cepa 2	K. pneumoniae 60
cepa 3	E. cloacae 34654
cepa 4	C. freundii K21/3034
cepa 5	M. morgani 126/3048
cepa 6	P. aeruginosa PAO1
cepa 7	P. aeruginosa 2297 (AmpC wt)
cepa 8	P. aeruginosa 2297-con (AmpC desreprimida)
cepa 9	A. baumannii ATCC15308
cepa 10	S. maltophilia ICB7569
cepa 11	M. catarrhalis ICB489
cepa 12	H. influenzae ATCC 49247
cepa 13	S. pneumoniae 113
cepa 14	S. aureus 133
cepa 15	B. fragilis 6688
cepa 16	C. perfringens DSM756
cepa 17	E. coli J62
cepa 18	E. coli J62-TEM-3
cepa 19	E. coli J62-TEM-3 + 4 pg/ml de ácido clavulánico
cepa 20	E. coli J62-TEM-3 + 4 pg/ml de sulbactam
cepa 21	E. coli J62-TEM-3 + 4 pg/ml de tazobactam

Determinación de la actividad *in-vivo* en modelos de infección en ratones

5

Formulaciones

Se diluyó una disolución comercial de manitol acuoso al 10% con Aquadest hasta una disolución de manitol acuoso al 3%. Los compuestos de ésta se disolvieron a 20-45°C para formar disoluciones transparentes de aplicación de una concentración en el intervalo de 0,02 mg/ml a 3 mg/ml.

10

La disolución comercial de manitol acuoso al 10% se diluyó con Aquadest hasta una disolución de manitol acuoso al 3%. Se añadió acetato de sodio sólido para obtener disoluciones de acetato de sodio 2-20 mM en manitol acuoso al 3%. Los compuestos de esta invención se disolvieron a 20-45°C para formar disoluciones transparentes de aplicación de una concentración en el intervalo de 0,02 mg/ml a 3 mg/ml.

15

Los compuestos de esta invención se disolvieron en DMSO a 20-25°C para formar disoluciones madre transparentes de una concentración en el intervalo de 60 mg/ml. las disoluciones madre se diluyeron con disolución de manitol acuoso al 3% a 20 y 25°C para formar disoluciones transparentes de aplicación de una concentración en el intervalo de 2,1 mg/ml.

20

Los compuestos de esta invención se disolvieron a 20-45°C en disolución comercial de Ringer lactada para formar disoluciones transparentes de aplicación de una concentración en el intervalo de 0,02 mg/ml a 3 mg/ml.

5 Los compuestos de esta invención se disolvieron a 20–45°C en disolución salina amortiguada con fosfato de Dulbecco (DPBS) sin calcio ni magnesio para formar disoluciones transparentes de aplicación de una concentración en el intervalo de 0,02 mg/ml a 3 mg/ml.

10 El monohidrato de D(+)-glucosa se disolvió en Aquadest hasta una disolución de glucosa acuosa al 5%. Los compuestos de esta invención se disolvieron a 20-45°C para formar disoluciones transparentes de aplicación de una concentración en el intervalo de 0,02 mg/ml a 3 mg/ml.

Los compuestos de esta invención se disolvieron a 20-45°C en disolución salina al 0,9% comercial para formar disoluciones transparentes de aplicación de una concentración en el intervalo de 0,02 mg/ml a 3 mg/ml.

15 Modelos de peritonitis

Los ratones CD-1 hembra se infectaron intraperitonealmente con un inóculo bacteriano en mucina al 5% que llevó a la muerte del grupo no tratado (n = 5) en las primeras 24 horas del experimento ($\sim 1 \times 10^4$ UFC $\sim 5 \times 10^7$ CFU por 20 ratón dependiendo de la virulencia de la cepa usada). Las cepas que se usaron incluyeron pero no se limitaron a *E. coli* Neumann de tipo salvaje, *P. aeruginosa* Walther de tipo salvaje, *A. baumannii* ATCC15308 de tipo salvaje y *K. pneumoniae* CL5761 resistente (productora de KPC-3). Los ratones se trataron por inyección intravenosa 30, 60 y 120 minutos después de la infección con compuestos de esta invención (solos o en combinación con un inhibidor de β -lactamasa) así como con antibióticos de control que incluyen pero no se limitan a meropenem. Se siguió la 25 letalidad durante 5 días y se determinó la dosis protectora del 100% (ED100).

Modelo de infección pulmonar

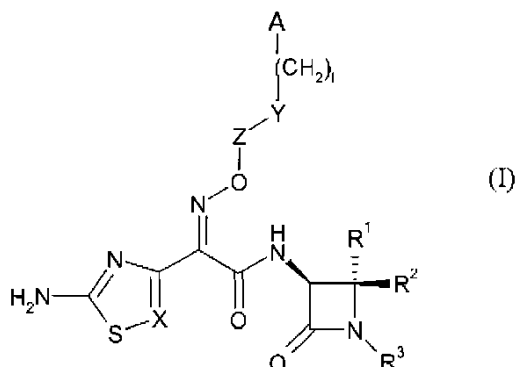
Se anestesiaron ratones BALB/c hembra con isoflurano y se infectaron intranasalmente con 32 μ l del inóculo bacteriano (por ejemplo $\sim 3,5 \times 10^7$ CFU por ratón para *P. aeruginosa* PAO1). Los ratones se trataron por inyección intravenosa 30, 60 y 120 minutos después de la infección con compuestos de esta invención así como con antibióticos de control que incluyen pero no se limitan a meropenem. Los animales, incluyendo un grupo de control no tratado, se sacrificaron después de 24 horas. Los pulmones se extrajeron asépticamente, se homogeneizaron, se 35 diluyeron en serie y se colocaron sobre placas de agar con sangre de oveja para determinar los recuentos de CFU.

Modelo de infección del aparato urinario

A los ratones CD-1 hembra se les administró una disolución de glucosa al 5% como única fuente de agua de bebida durante las 16 horas previas al experimento hasta el final. Los ratones anestesiados se infectaron por la uretra con una cepa uropatogénica de *E. coli* (por ejemplo *E. coli* 70430001) en NaCl al 0,9% con agar-agar al 0,25% en un volumen de 25 μ l ($\sim 5 \times 10^6$ CFU por ratón). Los ratones se trataron por inyección intravenosa 1, 5, 23, y 30 horas 40 después de la infección con compuestos de esta invención así como con antibióticos de control que incluyen pero no se limitan a meropenem. Los ratones, incluyendo un grupo de control no tratado, se sacrificaron a las 48 horas después de la infección. Se extrajeron asépticamente las vejigas, se homogeneizaron, se diluyeron en serie y se 45 colocaron en placas de agar Mueller Hinton para determinar los recuentos de CFU.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula



en la que

R^1 y R^2 representan, independientemente el uno del otro, hidrógeno, aminocarbonilo o alquilo (C_1-C_4), o

R^1 y R^2 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo (C_3-C_8),

R^3 representa $-(CH_2)_m-(SO_2)OH$ o $-O-(CH_2)_o-(SO_2)OH$,

en el que m y o representan, independientemente el uno del otro, un número entero de 0, 1, 2 o 3, y

en el que cualquier grupo CH_2 contenido en los restos que R^3 representa puede estar sustituido con uno o dos restos de alquilo (C_1-C_4),

X representa CR^4 o N,

R^4 representa hidrógeno o halógeno,

Z representa un enlace o una cadena de alquilo que tiene uno, dos, tres o cuatro átomos de carbono,

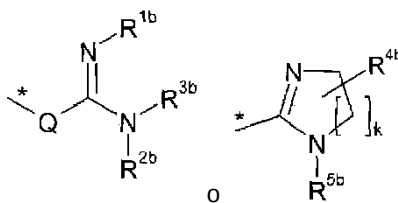
en el que la cadena de alquilo puede estar sustituida con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente el uno del otro del grupo que consiste en carboxi, aminocarbonilo y alquilo (C_1-C_4),

en el que alquilo a su vez puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, carboxi y aminocarbonilo,

Y representa un enlace, O, NH o S,

A representa arilo (C_6-C_{10}) o heteroarilo de 5 a 10 miembros,

en el que arilo y heteroarilo están sustituidos con un sustituyente de la siguiente fórmula



en la que

R^{1b} , R^{2b} y R^{3b} representan, independientemente el uno del otro, hidrógeno, amino, hidroxilo, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros, o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en los que amino e hidroxilo pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro del grupo que consiste en carbonilo, alquil (C_1-C_4)-carbonilo, mono- o di-alquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo, y alquilo (C_1-C_4),

en los que alcoxi, heterociclilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, carbonilo, carboxi, alquil (C₁-C₄)-carbonilo, alcoxi (C₁-C₄), mono- o di-alquil (C₁-C₄)-amino, mono- o di-alquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo, -NH-CH(=NH), -NH-C(=NH)(NH₂), -C(=NH)CH₃ y alquilo (C₁-C₄), y

en los que alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, carbonilo, carboxi, carboniloxi, aminocarbonilo, carbonil-amino, alquil (C₁-C₄)-carbonilo, alcoxi (C₁-C₄), mono- o di-alquil (C₁-C₄)-amino, mono- o di-alquil (C₁-C₄)-amino-carbonilo, -NH-CH(=NH), -NH-C(=NH)(NH₂), -CH(=NH)CH₃, arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterociclilo de 5 o 6 miembros,

en los que heteroarilo y heterociclilo a su vez pueden estar sustituidos con alquilo (C₁-C₄),

en los que amino a su vez puede estar sustituido con heteroarilo de 5 o 6 miembros, o

R^{2b} y R^{3b}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 5 a 7 miembros que incluye uno, dos o tres heteroátomos adicionales seleccionados de la serie N, O y S, y R^{1b} es como se define anteriormente,

R^{4b} representa hidrógeno, amino, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄),

en el que amino y hidroxilo pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro del grupo que consiste en alquil (C₁-C₄)-carbonilo, mono- o di-alquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo y alquilo (C₁-C₄),

en el que alcoxi puede estar sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, carbonilo, carboxi, alquil (C₁-C₄)-carbonilo, alcoxi (C₁-C₄), mono- o di-alquil (C₁-C₄)-amino, mono- o di-alquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo, -NH-CH(=NH), -NH-C(=NH)(NH₂), -CH(=NH)CH₃ y alquilo (C₁-C₄), y

en el que alquilo puede estar sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, carbonilo, carboxi, aminocarbonilo, alquil (C₁-C₄)-carbonilo, alcoxi (C₁-C₄), mono- o di-alquil (C₁-C₄)-amino, mono- o di-alquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo, -NH-CH(=NH), -NH-C(=NH)(NH₂), -CH(=NH)CH₃, alquilo (C₁-C₄), arilo (C₆-C₁₀) y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

R^{5b} representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

Q representa un enlace, CH₂ o NH,

k representa un número entero de 1 o 2, y

* es el sitio de enlace al resto representado por A, y

en el que arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos además con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro del grupo que consiste en halógeno, ciano, amino, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), mono- o di-alquil (C₁-C₄)-amino, amino-alquilo (C₁-C₄), hidroxilo-alquilo (C₁-C₄) o carboxi,

en el que alquilo, alcoxi, alquilamino, aminoalquilo, hidroxialquilo y carboxi pueden estar sustituidos a su vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄) y carbonilo, y

l representa un número entero de 0, 1, 2 o 3,

y las sales de los mismos, los solvatos de los mismos y los solvatos de las sales de los mismos.

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que

R¹ y R² representan, independientemente el uno del otro, hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), o

R¹ y R², junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo (C₃-C₈),

R³ representa -(CH₂)_m-(SO₂)OH o -O-(CH₂)_o-(SO₂)OH,

en el que m y o representan, independientemente el uno del otro, un número entero de 0, o 1, y

en el que cualquier grupo CH₂ contenido en los restos que R³ representa puede estar sustituido con uno o dos restos de alquilo (C₁-C₄),

X representa CR⁴ o N,

R⁴ representa hidrógeno o halógeno,

5 Z representa un enlace o una cadena de alquilo que tiene uno, dos o tres átomos de carbono,

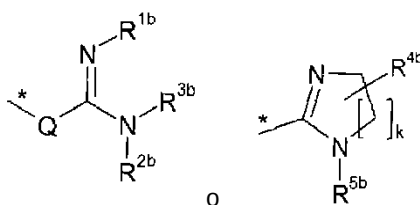
en el que la cadena de alquilo puede estar sustituida con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados independientemente el uno del otro del grupo que consiste en carboxi, aminocarbonilo y alquilo (C₁-C₄),

10 en el que alquilo a su vez puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxí y carboxi,

Y representa un enlace, O, NH o S,

15 A representa arilo (C₆-C₁₀) o heteroarilo de 5 a 10 miembros,

en el que arilo y heteroarilo están sustituidos con un sustituyente de la siguiente fórmula



20 en la que

R^{1b}, R^{2b} y R^{3b} representan, independientemente el uno del otro, hidrógeno, amino, hidroxí, alquilo (C₁-C₄), heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

25 en los que heterociclilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro del grupo que consiste en halógeno, hidroxí, amino, carbonilo, carboxi, alquil (C₁-C₄)-carbonilo, alcoxi (C₁-C₄), mono- o di-alquil (C₁-C₄)-amino, mono- o di-alquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo, -NH-CH(=NH), -NH-C(=NH)(NH₂), -C(=NH)CH₃ y alquilo (C₁-C₄), y

30 en los que alquilo puede estar sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro del grupo que consiste en halógeno, hidroxí, amino, carbonilo, carboxi, carbonilo, aminocarbonilo, carbonilamino, alquil (C₁-C₄)-carbonilo, alcoxi (C₁-C₄), mono- o di-alquil (C₁-C₄)-amino, mono- o di-alquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo, -NH-CH(=NH), -NH-C(=NH)(NH₂), -CH(=NH)CH₃, arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterociclilo de 5 o 6 miembros,

en los que heteroarilo y heterociclilo a su vez pueden estar sustituidos con alquilo (C₁-C₄), o

40 R^{2b} y R^{3b}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 5 a 7 miembros que incluye uno, dos o tres heteroátomos adicionales seleccionados de la serie N, O y S y R^{1b} es como se define anteriormente,

R^{4b} representa hidrógeno, amino, hidroxí, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄),

45 en el que amino e hidroxí pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro del grupo que consiste en alquil (C₁-C₄)-carbonilo, mono- o di-alquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo y alquilo (C₁-C₄), y

50 en el que alquilo puede estar sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro del grupo que consiste en halógeno, hidroxí, amino, carbonilo, carboxi, aminocarbonilo, alquil (C₁-C₄)-carbonilo, alcoxi (C₁-C₄), mono- o di-alquil (C₁-C₄)-amino, mono- o di-alquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo, -NH-CH(=NH), -NH-C(=NH)(NH₂), -CH(=NH)CH₃, alquilo (C₁-C₄), arilo (C₆-C₁₀) y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

R^{5b} representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

55 Q representa un enlace, CH₂ o NH,

k representa un número entero de 1 o 2, y

* es el sitio de enlace al resto representado por A, y

en el que arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos además con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro del grupo que consiste en halógeno, ciano, amino, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), mono- o di-alquil (C₁-C₄)-amino, amino-alquilo (C₁-C₄), hidroxil-alquilo (C₁-C₄) o carboxi,

en el que alquilo, alcoxi, alquilamino, aminoalquilo, hidroxialquilo y carboxi pueden estar sustituidos a su vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄) y carbonilo, y

I representa un número entero de 0 o 1

y las sales de los mismos, los solvatos de los mismos y los solvatos de las sales de los mismos.

3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que

R¹ y R² representan, independientemente el uno del otro, hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), o

R¹ y R², junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo (C₃-C₈),

R³ representa -(SO₂)OH o -O-(CH₂)_o-(SO₂)OH,

en el que o es un número entero de 0 o 1, y

en el que cualquier grupo CH₂ contenido en los restos que R³ representa puede estar sustituido con uno o dos restos de alquilo (C₁-C₄),

X representa CH,

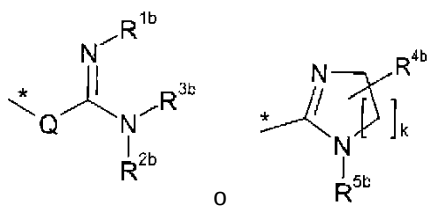
Z representa una cadena de alquilo que tiene dos o tres átomos de carbono,

en el que la cadena de alquilo puede estar sustituida con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro del grupo que consiste en carboxi, aminocarbonilo, metilo, hidroximetilo, hidroxietilo,

Y representa O

A representa fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en el que fenilo y heteroarilo están sustituidos con un sustituyente de la siguiente fórmula



en la que

R^{1b}, R^{2b} y R^{3b} representan, independientemente el uno del otro, hidrógeno, amino, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄) o heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros,

en los que heterociclilo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro del grupo que consiste en amino, carboxi, mono- o di-alquil (C₁-C₄)-amino, y alquilo (C₁-C₄), y

en los que alquilo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro del grupo que consiste en hidroxilo, amino, carboxi, carbonilo, aminocarbonilo, carbonilamino, mono- o di-alquil (C₁-C₄)-amino, mono- o di-alquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo, -NH-CH(=NH), -NH-C(=NH)(NH₂), fenilo, heteroarilo de 6 miembros y heterociclilo de 5 o 6 miembros, o

R^{2b} y R^{3b}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 6 miembros que incluye uno o dos átomos de nitrógeno, y R^{1b} es hidrógeno,

R^{4b} representa hidrógeno o amino,

en el que amino puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo (C₁-C₄),

R^{5b} representa hidrógeno,

Q representa un enlace,

k representa un número entero de 1 o 2, y

* es el sitio de enlace al resto representado por A, y

en el que fenilo y heteroarilo pueden estar sustituidos además con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente el uno del otro del grupo que consiste en halógeno, ciano, amino, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄) o hidroxil-alquilo (C₁-C₄),

en el que hidroxialquilo puede estar sustituido a su vez con un sustituyente carbonilo, y

I representa 0

y las sales de los mismos, los solvatos de los mismos y los solvatos de las sales de los mismos.

4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que

R¹ y R² representan, independientemente el uno del otro, hidrógeno o metilo,

R³ representa -(SO₂)OH o -O-(SO₂)OH,

X representa CH,

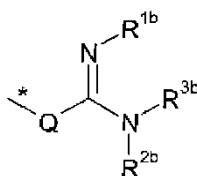
Z representa una cadena de alquilo que tiene dos o tres átomos de carbono,

en el que la cadena de alquilo puede estar sustituida con uno o dos sustituyentes, seleccionados independientemente el uno del otro del grupo que consiste en carboxi y metilo,

Y representa O,

A representa fenilo o heteroarilo de 6 miembros,

en el que fenilo y heteroarilo están sustituidos con un sustituyente de la siguiente fórmula



en la que

R^{1b} y R^{2b} representan hidrógeno,

R^{3b} representa hidrógeno, amino, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄) o heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno,

en el que alquilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, amino, carboxi, carbonilo, mono- o di-alquil (C₁-C₄)-amino, -NH-CH(=NH), -NH-C(=NH)(NH₂), heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno y heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno,

Q representa un enlace,

* es el sitio de enlace al resto representado por A, y

en el que arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos además con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, amino, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄) o hidroxil-alquilo (C₁-C₄)

I representa 0

y las sales de los mismos, los solvatos de los mismos y los solvatos de las sales de los mismos.

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que

R^1 y R^2 representan metilo,

5 R^3 representa $-O-(SO_2)OH$,

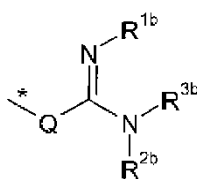
X representa CH,

Z representa una cadena de alquilo que tiene dos átomos de carbono,

10 en el que la cadena de alquilo puede estar sustituida con un sustituyente carboxi,

Y representa O,

15 A representa fenilo sustituido con un sustituyente de la siguiente fórmula



en la que

20 R^{1b} y R^{2b} representan hidrógeno,

R^{3b} representa aminoetilo, azetidina, pirrolidina o piperidina,

25 Q representa un enlace,

* es el sitio de enlace al resto representado por A, y

I representa O

30 y las sales de los mismos, los solvatos de los mismos y los solvatos de las sales de los mismos.

6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que

35 R^1 y R^2 representa metilo,

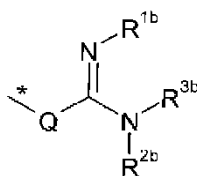
R^3 representa $-O-(SO_2)OH$,

X representa CH,

40 Z representa una cadena de alquilo de dos carbonos, sustituida con un sustituyente carboxi,

Y representa O,

45 A representa fenilo sustituido con un sustituyente de la siguiente fórmula



en la que

50 R^{1b} y R^{2b} representan hidrógeno,

R^{3b} representa aminoetilo, azetidina, pirrolidina o piperidina,

55 Q representa un enlace,

* es el sitio de enlace al resto representado por A, y

I representa 0

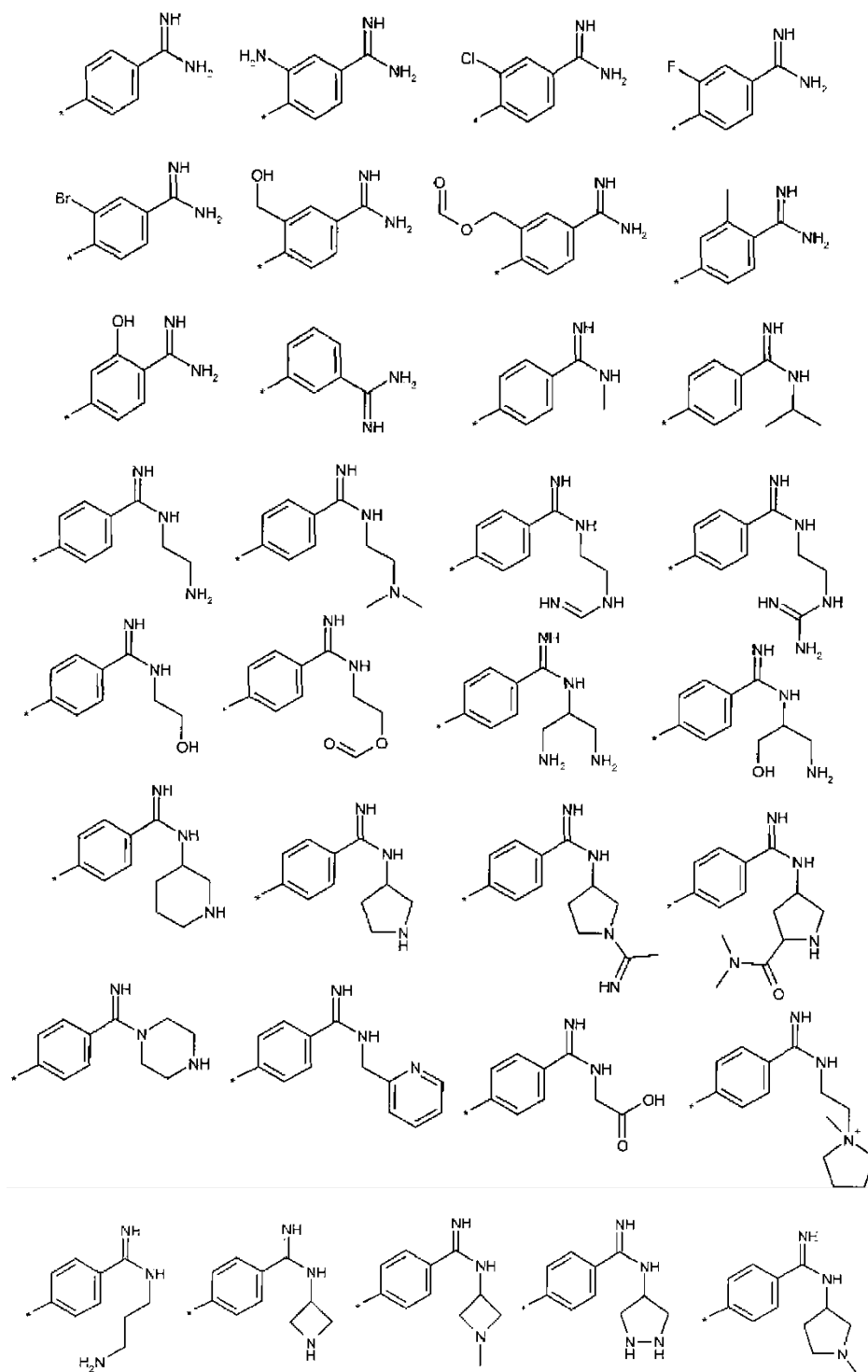
5

y las sales de los mismos, los solvatos de los mismos y los solvatos de las sales de los mismos.

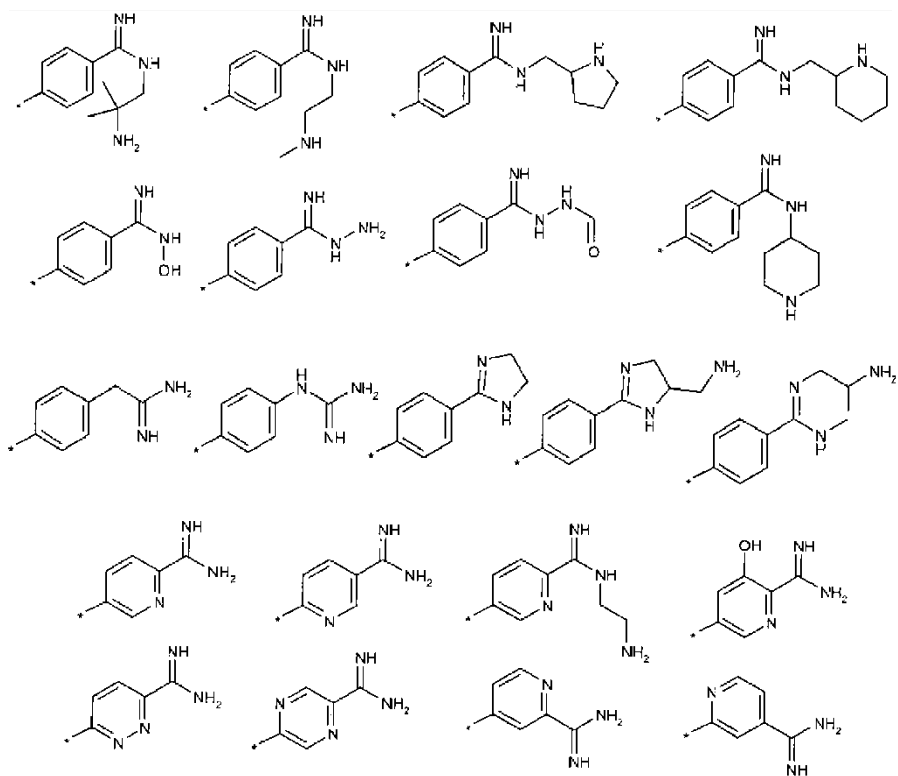
7. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que

10

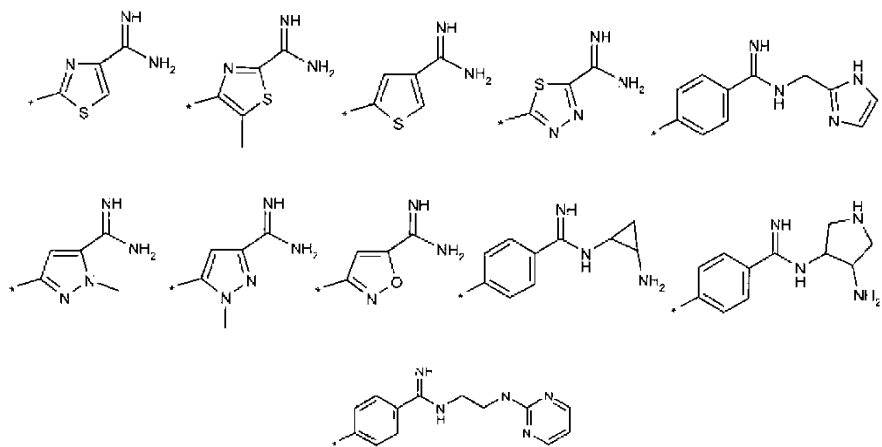
A representa un grupo seleccionado de las siguientes fórmulas



20



5



10

y las sales de los mismos, los solvatos de los mismos y los solvatos de las sales de los mismos.

15 8. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que dicho compuesto es

(2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[2-(4-carbamimidoil-3-hidroxifenoxi)etoxi]-imino]-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

20 ácido (2S,3S)-3-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[2-(4-carbamimidoil-3-hidroxifenoxi)etoxi]imino}acetil]amino]-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

ácido (2S,3S)-3-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-({2-[(6-carbamidoilpiridin-3-il)oxi]-eto}xímino)acetil]amino}-2-metil-4-oxoazetidín-1-sulfónico

25 (2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-({2-[(6-carbamimidopiridin-3-il)oxi]etoxi}imino)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

30 ácido (2S,3S)-3-[[{(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-{{2-[[{5-carbamidoilpiridin-2-il)oxi]-etoxi]imino)acetil]amino}-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-({2-[4-carbamimidofenil)sulfanil]-etoxi}imino)acetil]amino)-2-

metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

(2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-({2-[(4-carbamimidoilfenil)sulfanil]etoxi}imino)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

5 ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-({2-[(4-carbamimidoilfenil)-amino]etoxi}imino)acetil]amino}-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

10 ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-{{2-(4-carbamimidoilfenoxi)etoxi}imino}acetil]amino}-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

(2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-{{2-(4-carbamimidoilfenoxi)etoxi}imino)-N-[(2R,3S)-2-metil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

15 ácido (2R,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-{{2-(4-carbamimidoilfenoxi)-etoxi}imino}acetil]amino}-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

ácido {[(2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-{{2-(4-carbamimidoilfenoxi)-etoxi}imino}acetil]amino}-2-metil-4-oxoazetidin-1-il]oxi}metanosulfónico

20 (2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-{{2-(4-carbamimidoil-3-metilfenoxi)etoxi}imino)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il] etanamida

25 ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-{{2-(4-carbamimidoil-3-metilfenoxi)etoxi}imino}acetil]amino}-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

(2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-({2-[(2-carbamimidoilpiridin-4-il)oxi]etoxi}imino)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

30 (2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-{{2-(4-carbamimidoilfenoxi)etoxi}imino)-N-[2-oxo-1-(sulfooxi)-1-azaspiro[3.4]oct-3-il]etanamida

ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-{{2-(4-carbamimidoilfenoxi)-2-metilpropoxi}imino}acetil]amino}-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

35 ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-{{1-(4-carbamimidoilfenoxi)-2-metilpropan-2-il]oxi}imino}acetil]amino}-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

40 ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-{{2-(4-carbamimidoil-2-fluorofenoxi)-etoxi}imino}acetil]amino}-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-{{2-(4-carbamimidoil-2-clorofenoxi)etoxi}imino}acetil]amino}-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

45 ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-{{2-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-fenoxi]etoxi}imino}acetil]amino}-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

(2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-({2-[(4-carbamimidoilpiridin-2-il)oxi]etoxi}imino)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

50 (2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]-2-[(2-{4-[N-(piperidin-4-il)carbamimidoil]fenoxi}etoxi)imino]etanamida

(2Z)-2-[(2-{4-[N-(2-Aminoetil)carbamimidoil]fenoxi}etoxi)imino]-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

55 (2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-({2-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenoxi]etoxi}imino)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il] etanamida

60 ácido (2S,2R)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2S,3S)-2-metil-4-oxo-1-sulfoazetidin-3-il]amino}-2-oxoetiliden]amino}oxi)-3-(4-carbamidinoil-fenoxi)propanoico

ácido (2S,2R)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]amino}-2-oxoetiliden]amino}oxi)-3-(4-carbamimidoil-fenoxi)propanoico

65 ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-({2-[(6-carbamimidoilpiridazin-3-il)oxi]etoxi}imino)acetil]amino}-2-

metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

(2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-({2-[(6-carbamimidoilpiridazin-3-il)oxi]-etoxi}-imino)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

5 ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-({2-[(5-carbamimidoilpirazin-2-il)oxi]-etoxi}imino)acetil]amino}-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

10 ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-({2-[(4-carbamimidoil-1,3-tiazol-2-il)oxi]etoxi}imino)acetil]amino}-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-({2-[(4-carbamimidoil-2-il)metoxi]imino)acetil]amino}-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

15 (2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-({2-[(6-carbamimidoil-5-hidroxipiridin-3-il)oxi]-etoxi}imino)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

20 ácido (2S,2R)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]amino]-2-oxoetiliden]amino}oxi)-3-(4-carbamimidoil-3-hidroxifenoxi)propanoico

ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-({2-(2-amino-4-carbamimidoilfenoxi)etoxi}imino)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetil]amino}-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

25 ácido (2S,2R)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)-azetidin-3-il]amino]-2-oxoetiliden]amino}oxi)-3-[(6-carbamimidoilpiridin-3-il)oxi]propanoico

ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-({3-(4-carbamimidoilfenoxi)-propoxi}imino)-acetil]-amino}-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

30 (2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[(3S)-1-hidroxi-2,2-dimetil-4-oxoazetidin-3-il]-2-({2-[4-(N-{2-[(iminometil]amino)etil]carbamimidoil}fenoxi)etoxi}imino)-etanamida

35 (2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]-2-({2-[4-(N-[(3S)-pirrolidin-3-il]carbamimidoil}fenoxi)etoxi}imino)etanamida

(2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-({2-[4-(N-[2-(dimetilamino)etil]carbamimidoil}-fenoxi)etoxi}imino)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

40 (2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-({2-[4-carbamimidoilfenoxi]etoxi}imino)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

(4S)-4-({[4-[2-({[(1Z)-1-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)-azetidin-3-il]amino]-2-oxoetiliden]-amino}-oxi)-etoxi]-fenil}(imino)-metil]amino)-N,N-dimetil-L-prolinamida

45 (2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]-2-({2-[4-(N-[(3S)-1-etanimidoilpirrolidin-3-il]carbamimidoil}fenoxi)etoxi}imino)-etanamida

50 ácido (2R,2S)-3-[4-[N-(2-aminoetil)carbamimidoil]fenoxi]-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]amino]-2-oxo-etiliden]amino}-oxi)-propanoico

(2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-({[(2R,2S)-1-(4-carbamimidoilfenoxi)-3-hidroxipropan-2-il]oxi}imino)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

55 ácido 3-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]amino]-2-oxoetiliden]amino}oxi)-4-(4-carbamimidoilfenoxi)butanoico

(2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-({2-[4-carbamimidoilfenoxi]etoxi}imino)-N-[(2S,3S)-2-metil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

60 ácido (2R,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-({3-(4-carbamimidoilfenoxi)propoxi}imino)acetil]amino}-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-({2-(2-bromo-4-carbamimidoilfenoxi)etoxi}imino)acetil]amino}-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

65 ácido (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-({2-[4-carbamimidamidofenoxi]-etoxi}imino)acetil]amino}-2-metil-4-

oxoazetidin-1-sulfónico

ácido (2S,3S)-3-(((2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[3-(4-carbamimidamidofenoxi)-propoxi]imino]acetil]amino)-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

5

(2Z)-2-(5-Amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-[[2-(4-carbamimidoilfenoxi)etoxi]imino]-N-[(2S,3S)-1-hidroxi-2-metil-4-oxoazetidin-3-il]etanamida

10

ácido (2S,3S)-3-(((2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[2-(3-carbamimidoilfenoxi)-etoxi]imino]acetil]amino)-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

ácido (2S,3S)-3-(((2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-{4-[N-(propan-2-il)carbamimidoil]-fenoxi}etoxi)imino]acetil]amino)-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

15

ácido (2S,3S)-3-(((2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[4-carbamimidoilbencil]oxi]imino]acetil]amino)-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

20

ácido (2S,3S)-3-(((2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-{4-carbamimidoiltiofen-2-il)metoxi}etoxi]imino]acetil]amino)-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

(2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[4-carbamimidoilbencil]oxi]imino]-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

25

(2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[3-(4-carbamimidoilfenoxi)propoxi]imino]-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida

ácido (2S,3S)-3-(((2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-{4-carbamimidoil-2-(hidroximetil)fenoxi}etoxi)imino]acetil]amino)-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

30

ácido (2S,3S)-3-(((2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-{4-carbamimidoil-2-[(formiloxi)-metil]fenoxi}etoxi)imino]acetil]amino)-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

35

ácido (2S,3S)-3-(((2Z)-2-(2-amino-5-cloro-1,3-tiazol-4-il)-2-[[2-(4-carbamimidoilfenoxi)etoxi]imino]acetil]amino)-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

ácido (2S,3S)-3-(((2Z)-2-[(2-{4-(2-amino-2-iminoetil)fenoxi}etoxi)imino]-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetil]amino)-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

40

ácido (2S,3S)-3-(((2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-{4-[(2-formilhidrazinil)(imino)-metil]fenoxi}etoxi)imino]acetil]amino)-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

ácido (2S,3S)-3-(((2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-{4-[hidrazinil(imino)metil]-fenoxi}etoxi)imino]acetil]amino)-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

45

ácido (2S,3S)-3-(((2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-{4-carbamimidoil-1,3,4-tiadiazol-2-il)oxi}etoxi]imino]acetil]amino)-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

50

ácido (2S,3S)-3-(((2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[2-(4-carbamimidoilfenoxi)etoxi]-imino]acetil]amino)-2-carbamoil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

ácido (2S,3S)-3-(((2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-{3-carbamimidoil-1,2-oxazol-5-il)oxi}etoxi]imino]acetil]amino)-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

55

ácido (2S,3S)-3-(((2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-{4-(N-metilcarbamimidoil)fenoxi}etoxi)imino]acetil]amino)-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

ácido (2S,3S)-3-(((2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-{4-[N-(2-hidroxietil)carbamimidoil]fenoxi}etoxi)imino]acetil]amino)-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

60

ácido (2S,3S)-3-(((2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[2-(4-{N-[2-(formiloxi)etil]carbamidol]fenoxi}etoxi)imino]acetil]amino)-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

65

ácido (2S,3S)-3-(((2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-{3-carbamimidoil-1-metil-1H-pirazol-5-il)oxi}etoxi]imino]acetil]amino)-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico

ácido (2S,3S)-3-(((2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-{5-carbamimidoil-1-metil-1H-pirazol-3-

- il)oxi]etoxi]imino]acetil]amino}-2-metil-4-oxoazetidin-1-sulfónico
- 5 N-[[4-[2-(((1Z)-1-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)-azetidin-3-il)amino)-2-oxoetiliden]amino)oxi]etoxi]fenil](imino)metil]glicina
- (2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((2-[(2-carbamimidoil-5-metil-1,3-tiazol-4-il)oxi]etoxi]imino)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida
- 10 2-(((1Z)-1-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il)amino)-2-oxoetiliden]amino)oxi]3-(4-carbamimidoilfenoxi)propanamida
- (2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]-2-[(2-{4-[N-(piridin-2-il)metil]carbamimidoil}fenoxi)etoxi]imino]etanamida
- 15 ácido [[(2S,3S)-3-((2Z)-2-[(2-{4-[N-(2-aminoetil)carbamimidoil}fenoxi)etoxi]imino)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetil]amino)-2-metil-4-oxoazetidin-1-il]oxi]metanosulfónico
- (2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-{4-[N-(2-carbamimidamidoetil)carbamimido-il]fenoxi)etoxi]imino)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]-etanamida
- 20 cloruro de 1-(2-[[4-[2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il)amino)-2-oxoetiliden]amino)oxi]etoxi]fenil](imino)-metil]-amino)etil)-1-metilpirrolidinio
- (2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]-2-[(2-{4-[imino(piperazin-1-il)metil]fenoxi)etoxi]imino etanamida
- 25 (2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((1-(4-carbamimidoilfenoxi)-(2R,2S)-4-hidroxibutan-2-il)oxi]imino)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida
- 30 (2Z)-2-[(2-{6-[N-(2-Aminoetil)carbamimidoil]piridin-3-il}oxi)etoxi]imino)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida
- (2Z)-2-[(2-{4-[N-(3-Aminopropil)carbamimidoil]fenoxi)etoxi]imino)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida
- 35 (2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-{4-[N-(1,3-diaminopropan-2-il)carbamimidoil]-fenoxi)etoxi]imino)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida
- (2Z)-2-[(2-{4-[N-[(2R)-1-Amino-3-hidroxiopropan-2-il]carbamimidoil]fenoxi)-etoxi]imino)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)-azetidin-3-il]etanamida
- 40 (2Z)-2-[(2-{4-(5-Amino-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-il)fenoxi]etoxi]imino)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida
- 45 ácido (2R,2S) 3-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il)amino)-2-oxoetiliden]amino)oxi]-2-(4-carbamimidoilfenoxi)propanoico
- ácido (2S)-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)-azetidin-3-il)amino)-2-oxoetiliden]amino)oxi]-3-(4-{N-[(3R)-piperidin-3-il]carbamimidoil}fenoxi)propanoico
- 50 ácido (2R)-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)-azetidin-3-il)amino)-2-oxoetiliden]amino)oxi]-3-(4-{N-[(3R)-piperidin-3-il]-carbamimidoil}fenoxi)propanoico
- ácido (((3S)-3-((2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((4-carbamimidoilbencil)oxi]imino)-acetil]amino)-2,2-dimetil-4-oxoazetidin-1-il]oxi]metanosulfónico
- 55 (2Z)-2-[(2-{4-[5-(Aminometil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]fenoxi]etoxi]imino)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[(3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]etanamida
- 60 ácido (3S)-3-((2Z)-2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-{4-[N-(pirazolidin-4-il)carbamimido-il]fenoxi]etoxi]imino]acetil]amino)-2,2-dimetil-4-oxoazetidina-1-sulfónico
- ácido (2S)-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-sulfoazetidin-3-il)amino)-2-oxoetiliden]amino)oxi]-3-(4-{N-[(3S)-pirrolidin-3-il]carbamimidoil}-fenoxi)propanoico
- 65 ácido (2S)-3-{4-[N-(2-amino-2-metilpropil)carbamimidoil]fenoxi}-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((3S)-2,2-

dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]amino}-2-oxoetiliden]amino}oxi)propanoico

ácido (2S)-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)-azetidin-3-il]amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)-3-(4-{N-[2-(metilamino)etil]-carbamimidol]fenoxi})propanoico

ácido (2S)-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-sulfoazetidin-3-il]amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)-3-(4-{N-[(3R)-pirrolidin-3-il]carbamimidol]fenoxi})propanoico

ácido (2S)-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)-azetidin-3-il]amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)-3-(4-{N-(piperidin-3-il)carbamimidol]fenoxi})propanoico

ácido (2S)-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)-azetidin-3-il]amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)-3-(4-{N-(pirrolidin-2-ilmetil)-carbamimidol]fenoxi})propanoico

ácido (2S)-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)-azetidin-3-il]amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)-3-(4-{N-(piperidin-2-ilmetil)-carbamimidol]fenoxi})propanoico

ácido (2S)-3-(4-{N-(trans-(R,R,S,S)-2-aminociclopropil)carbamimidol]fenoxi}-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi))propanoico

ácido (2S)-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-sulfoazetidin-3-il]amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)-3-(4-{N-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]-carbamimidol]fenoxi})propanoico

ácido (2S)-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)-azetidin-3-il]amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)-3-(4-{N-(1,3-diaminopropan-2-il)-carbamimidol]fenoxi})propanoico

ácido (2R)-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)-azetidin-3-il]amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)-3-(4-{N-(1,3-diaminopropan-2-il)-carbamimidol]fenoxi})propanoico

ácido (2S)-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)-azetidin-3-il]amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)-3-(4-{N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-carbamimidol]fenoxi})propanoico

ácido (2R)-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)-azetidin-3-il]amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)-3-(4-{N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-carbamimidol]fenoxi})propanoico

ácido (2S)-3-(4-{N-(4-aminopirrolidin-3-il)carbamimidol]fenoxi}-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi))propanoico

ácido (2S)-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)-azetidin-3-il]amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)-3-(4-{N-(azetidin-3-il)carbamimidol]fenoxi})propanoico

ácido (2S)-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)-azetidin-3-il]amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)-3-(4-{N-(piperidin-4-il)carbamimidol]fenoxi})propanoico

ácido (2S)-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)-azetidin-3-il]amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)-3-(4-{N-(azetidin-3-il)carbamimidol]fenoxi})propanoico

ácido (2S)-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)-azetidin-3-il]amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)-3-(4-{N-[2-(pirimidin-2-ilamino)-etil]carbamimidol]fenoxi})propanoico

ácido (2R)-2-(((1Z)-1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((3S)-2,2-dimetil-4-oxo-1-(sulfooxi)azetidin-3-il]amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)-3-(4-{N-[2-(pirimidin-2-ilamino)etil]carbamimidol]fenoxi})propanoico

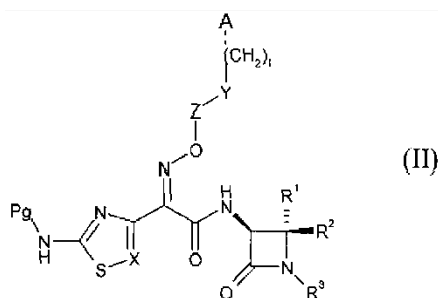
y sales de los mismos, solvatos de los mismos y solvatos de sales de los mismos.

9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para uso en un método para tratar y/o prevenir enfermedades.

10. Compuesto para el uso según la reivindicación 9, en el que las enfermedades son infecciones bacterianas.

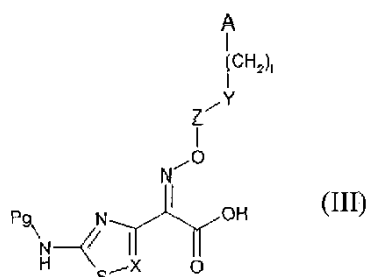
11. Compuesto para el uso según la reivindicación 10, en el que dichas infecciones bacterianas son con bacterias gramnegativas.

12. Método para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que comprende eliminar el grupo protector de un compuesto de fórmula

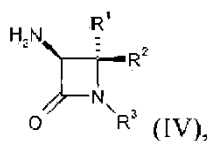


en la que Pg representa un grupo protector, y R^1 - R^3 , A, I, X, Y y Z son como se definen en la reivindicación 1.

- 5 13. Método según la reivindicación 12, caracterizado por que el compuesto (II) se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



- 10 en la que Pg representa un grupo protector, y A, I, X, Y y Z son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula



- 15 en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en la reivindicación 1.

14. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades.

- 20 15. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones bacterianas.

16. Medicamento que comprende al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en combinación con al menos un compuesto activo adicional.

- 25 17. Medicamento según la reivindicación 16, caracterizado por que el compuesto activo adicional es un inhibidor de β -lactamasa.

- 30 18. Medicamento que comprende al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en combinación con al menos un excipiente inerte, no tóxico, farmacéuticamente aceptable.

19. Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, para uso en un método para tratar y/o prevenir infecciones bacterianas.

- 35 20. Cantidad antibacterialmente eficaz de al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o un medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, para uso en un método para controlar infecciones bacterianas en seres humanos y animales.